

Trastutsumabi- derukstekaani levinneen HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
9/2021

Trastutsumabi-derukstekaania levinneen HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi
-julkaisusarja 9/2021

Julkaisuajankohta kesäkuu 2021
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-
ja kehittämiskeskus
Fimea 2021

Julkaisija
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot
www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-24-1
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Jarno Kotajärvi

Proviisori, TtM, Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Antti Hyvärinen

VTM, MMT, Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Essi Wikman

Proviisori, Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Vesa Kiviniemi

FL, Arviointipäällikkö
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä
sidonnaisuuksia

Kliininen asiantuntija

Liisa Pylkkänen

LT, dosentti, syöpätautien
erikoislääkäri, Yliääkäri
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä
sidonnaisuuksia

Kliininen asiantuntija osallistuu arvioinnin suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen sekä kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi klinisen asiantuntijan kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä

Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	5
Resumé	6
Abstract	7
Lyhenteet	9
1. Arvioinnin tavoite.....	10
2. Arvioitava hoito ja terveysongelma	11
2.1. HER2-positiivinen rintasyöpä	11
2.2. Hoitovaihtoehdot levinneen HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa	11
2.3. Trastutsumabi-derukstekaani	11
2.4. Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit	12
3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	13
3.1. Trastutsumabi-derukstekaaniin vaikutuksia koskevat tutkimukset – DESTINY-Breast01	13
3.2. Trastutsumabi-derukstekaaniin vaikutus tutkimuksen lopputuloksiin	16
3.2.1. Objektiivinen vasteisuus	16
3.2.2. Kokonaiselossaoloaika (OS)	17
3.2.3. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)	17
3.3. Alaryhmäanalyysit	18
3.4. Epäsuora vertailu	18
3.4.1. Kirjallisuushaku	18
3.4.2. Epäsuoran vertailun menetelmäkuvaus	18
3.4.3. Naiivi vertailu	19
3.4.4. Epäsuoran vertailun tulokset	19
3.4.5. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan edustajan epäsuoraan vertailuun ..	20
3.5. Turvallisuus	22
3.5.1. Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat	23
3.6. Meneillään olevat tutkimukset	24
3.6.1. Käyttöaihetta koskevia tutkimuksia muilla valmisteilla	24
3.7. Pohdinta	25
4. Kustannusvaikuttavuus	27
4.1. Myyntiluvan haltijan edustajan analyysissä käytetyt menetelmät	27
4.1.1. Mallin rakenne	28
4.1.2. Terveysvaikutukset ja hoidon kesto	30
4.1.3. Mallissa huomioidut haittatapahtumat	33
4.1.4. Terveysteen liittyvä elämänlaatu	34
4.1.5. Resurssien käyttö ja kustannukset	35
4.2. Myyntiluvan haltijan edustajan esittämät tulokset	37
4.2.1. Perusanalyysin tulokset	37
4.2.2. Herkkyys- ja skenaarioanalyysit	39
4.3. Fimean arvio myyntiluvan haltijan edustajan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista	39

4.4.	Fimean skenaarioanalyysit.....	41
4.4.1.	Fimean skenaarioanalyysien tulokset	42
4.5.	Pohdinta.....	44
5.	Kustannukset ja budjettivaikutus	45
5.1.	Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät.....	45
5.2.	Potilasmäärä.....	45
5.3.	Potilaskohtaiset kustannukset.....	46
5.4.	Budjettivaikutus.....	47
5.5.	Pohdinta.....	48
6.	Johtopäätökset	49
	Lähteet	50
	Liitteet	54

Tiivistelmä

Kotajärvi J, Hyvärinen A, Wikman E, Kiviniemi V. Trastutsumabi-derukstekaani levinneen HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 9/2021. 81 s. ISBN 978-952-7299-24-1.

Avainsanat: Trastutsumabi-derukstekaani, T-DXd, HER2-positiivinen rintasyöpä, MBC

Trastutsumabi-derukstekaani on HER2-reseptoriin kohdistuva vasta-aine-lääkekonjugaatti, joka on tarkoitettu leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen HER2-positiivisen rintasyövän hoitoon potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta anti-HER2-pohjaista hoitoa. Trastutsumabi-derukstekaaniin ehdollinen myyntilupa perustuu yhteen ilman vertailuryhmää toteutettuun faasin II tutkimukseen (DESTINY-Breast01).

DESTINY-Breast01-tutkimuksessa päätulosmuuttujan eli objektiivisesti arvioidun kokonaisvasteen saavutti valmisteyhteenvedon mukaisella annoksella hoidetuista potilasta 113 (61,4 %). Näistä täydellisen vasteen saavuttaneita oli 12 (6,5 %) ja osittaisen vasteen saavuttaneita 101 (54,9 %). Kun seuranta-ajan mediaani oli 20,5 kuukautta, vasteen saavuttaneista potilaista 27 jatkoi hoidossa ilman taudin etenemistä ja arvioitu vasteen keston mediaani oli 20,8 kuukautta. Tutkimuksen alaryhmäanalyyysien tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi trastutsumabi-derukstekaani-hoidosta muita enemmän tai vähemmän.

Tutkimuksessa ei ole saavutettu kokonaiselossaoloajan (OS) eikä elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS) mediaania. Estimoidut mediaanit (OS 24,6 kk ja PFS 19,4 kk) kuvaavat lähinnä odotettavissa olevaa hyötyä.

Vertailuhaaran puute tutkimuksessa heikentää tulosten hyödynnettävyyttä. Epäsuorien vertailujen perusteella trastutsumabi-derukstekaaniin vaikutus hoidon lopputuloksiin näyttää olevan parempi kuin vertailussa mukana olleilla nykyisillä hoidoilla. Hoitovaikutuksen tarkkaa suuruutta on vaikea arvioida tutkimustiedon vähäisyydestä johtuvien rajoitteiden vuoksi.

Trastutsumabi-derukstekaaniin turvallisuutta on kuvattu faasin I ja II tutkimuksissa, joissa lähes kaikilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. Erityisen mielenkiinnon kohteena olevista haittatapahtumista yleisin oli interstitiaalinen keuhkosairaus, jota ilmeni 15 %:lla valmisteyhteenvedon mukaisella 5,4 mg/kg annoksella hoidetuista potilaista.

Myyntiluvan haltijan edustajan kustannusvaikuttavuusanalyysin mukaan trastutsumabi-derukstekaani-hoito tuottaa 2,3–2,7 lisäelinvuotta vertailuhoitoihin verrattuna. Epäkypsien OS- ja PFS-aineistojen, suoran vertailun puuttumisen ja epäsuoran vertailun rajoitteiden vuoksi Fimean arviointiryhmä pitää mallinnuksen ekstrapolaatioita hyvin epävarmoina. Fimea ei tarvittavien tietojen puuttumisen vuoksi voinut esittää sellaista perusanalyysiä, jota se selkeästi pitäisi myyntiluvan haltijan edustajan esittämää perusanalyysiä (ICER 72 000–76 000 €/QALY) todennäköisempänä tai uskottavampana. Fimean vaihtoehtoiset skenaariot tuottavat kaksinkertaiset ICER-arvot (139 000–153 000 €/QALY) myyntiluvan haltijan edustajan perusanalyysiin verrattuna.

Myyntiluvan haltijan edustajan arvion mukaan trastutsumabi-derukstekaani-hoitoon soveltuvia potilaita on vuosittain 74. Fimean arvion mukaan potilasmäärä on oikeaa suuruusluokkaa. Myyntiluvan haltijan edustajan esittämän budjettivaikutusanalyysin perusteella trastutsumabi-derukstekaaniin lisäkustannukset ovat vuosittain listahinnoin 6,9 miljoonaa euroa vuodessa.

Resumé

Kotajärvi J, Hyvärinen A, Wikman E, Kiviniemi V. Trastuzumab deruxtekan vid behandling av spridd HER2-positiv bröstcancer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 9/2021. 81 s. ISBN 978-952-7299-24-1.

Nyckelord: Trastuzumab deruxtekan, T-DXd, HER2-positiv bröstcancer, MBC.

Trastuzumab deruxtekan är ett antikropp-läkemedelskonjugat avsett för behandling av icke-resektabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer hos patienter som tidigare fått åtminstone två anti-HER2-baserade behandlingar. Det villkorliga försäljningstillståndet för trastuzumab deruxtekan grundar sig på en fas II-studie gjord utan kontrollgrupp (DESTINY-Breast01).

Det primära effektmåttet i DESTINY-Breast01-studien, dvs. den objektivt uppskattade totalresponsandelen, uppnåddes av 113 patienter (61,4 %) som behandlats med en dos enligt produktresumén. Av dessa hade 12 (6,5 %) total respons och 101 (54,9 %) partiell respons. För medianuppföljningen på 20,5 månader uppföljningen, 27 patienter dessa uppnåddes respons fortsatte med behandlingen utan sjukdomsprogression och den uppskattade medianen för responsens varaktighet var 20,8 månader. På basis av undergruppsanalyser inom studien kan man inte säga att någon viss patientgrupp skulle ha mer eller mindre nytta av behandling med trastuzumab deruxtekan än någon annan.

I studien uppnåddes inte medianen för vare sig total överlevnad (OS) eller progressionsfri överlevnad (PFS). De estimerade medianerna (OS 24,6 mån och PFS 19,4 mån) beskriver närmast den väntade nyttan.

Avsaknaden av en kontrollgrupp gör det svårare att utnyttja resultaten. På basis av indirekta jämförelser verkar trastuzumab deruxtekan ha bättre effekt på behandlingens slutresultat än de av dagens behandlingar som ingick i jämförelsen. Det är svårt att bedöma behandlingseffektens exakta storlek på grund av de begränsningar som härrör från den knappa forskningsinformationen.

Säkerheten hos trastuzumab deruxtekan har beskrivits i fas I- och fas II-studier där någon grad av oönskad händelse observerades hos nästan alla patienter. Den vanligaste av de oönskade händelser som var föremål för särskilt intresse var interstitiell lungsjukdom, som förekom hos 15 procent av de patienter som behandlats med dosen 5,4 mg/kg enligt produktresumén.

Enligt en kostnads effektivitetsanalys som gjordes av representanten för innehavaren av försäljningstillstånd ger behandling med trastuzumab deruxtekan 2,3–2,7 extra levnadsår jämförd med referensbehandlingarna. På grund av de ofullständiga OS- och PFS-materialen, avsaknaden av direkt jämförelse och begränsningarna i den indirekta jämförelsen anser Fimeas utvärderingsgrupp att modelleringens extrapoleringar är mycket osäkra. På grund av avsaknaden av nödvändiga data har Fimea inte kunnat lägga fram en sådan grundläggande analys som centret skulle anse vara mer sannolik eller trovärdig än den (ICER 72 000–76 000 €/QALY) som representanten för innehavaren av försäljningstillstånd presenterar. Fimeas alternativa scenarier ger ICER-värden (139 000–153 000 €/QALY) som är dubbelt så höga som den grundläggande analys representanten för innehavaren av försäljningstillstånd visar.

Enligt en bedömning av representanten för innehavaren av försäljningstillståndet finns det årligen 74 patienter som lämpar sig för behandling med trastuzumab deruxtekan. Enligt Fimeas bedömning är antalet patienter av rätt storleksordning. På basis av den budgeteffektanalys som representanten för innehavaren av försäljningstillstånd presenterar blir de extra kostnaderna för trastuzumab deruxtekan enligt listpriset 6,9 miljoner euro årligen.

Abstract

Kotajärvi J, Hyvärinen A, Wikman E, Kiviniemi V. Trastuzumab deruxtecan in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 9/2021. 81 p. ISBN 978-952-7299-24-1.

Keywords: Trastuzumab deruxtecan, T-DXd, HER2-positive breast cancer, MBC.

Trastuzumab deruxtecan is a HER2-targeted antibody-drug conjugate indicated for the treatment of unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer in patients who have received two or more prior anti-HER2-based regimens. The conditional marketing authorisation for trastuzumab deruxtecan is based on one phase II study conducted without a reference group (DESTINY-Breast01).

In the DESTINY-Breast01 study, the primary outcome measure, objective response rate, was reached by 113 (61.4%) of the patients treated with the label-recommended dose. Of these, 12 (6.5 %) obtained a complete response and 101 (54.9 %) a partial response. In the median follow-up period of 20.5 months, 27 of those patients obtained response continued in the treatment without progression, and the estimated median response duration was 20.8 months. Based on the results of the sub-group analyses of the study, it cannot be concluded that any specific patient group would benefit from the trastuzumab deruxtecan therapy more or less than the others.

In the study, neither the median overall survival (OS) nor progression-free survival (PFS) was reached. The estimated medians (OS 24.6 months and PFS 19.4 months) mainly describe the expected benefit.

The absence of a reference arm in the study weakens the applicability of the results. Based on indirect comparisons, the effect of trastuzumab deruxtecan on the outcomes of treatment seems to be better than that of the current therapies included in the comparison. The exact magnitude of the therapeutic effect is difficult to estimate owing to the limitations posed by the sparseness of research data.

The safety of trastuzumab deruxtecan has been described in phase I and II studies in which an adverse event of some degree was observed in almost all of the patients. The most common of the adverse events of special interest was interstitial lung disease, which occurred in 15% of the patients treated with the label-recommended dose of 5.4 mg/kg.

According to the marketing authorisation holder's cost-effectiveness analysis, trastuzumab deruxtecan therapy yields 2.3–2.7 additional life-years compared to comparator therapies. Owing to immature OS and PFS data, the absence of direct comparison and the limitations of indirect comparison, Fimea's assessment team considers the extrapolations of the modelling highly uncertain. Because of the absence of the necessary data, Fimea was unable to present a basic analysis that it could clearly consider to be more probable or credible than that presented by the marketing authorisation holder's representative (ICER €72,000–76,000/QALY). Fimea's alternative scenarios yield two-fold ICER values (€139,000–153,000/QALY) compared to the basic analysis of the marketing authorisation holder's representative.

According to the marketing authorisation holder's estimate, the number of patients who are eligible for trastuzumab deruxtecan therapy is approximately 74 per year. According to Fimea's assessment, the number of patients is of the correct order of magnitude. Based on the marketing authorisation holder's budget impact analysis, the annual additional costs of trastuzumab deruxtecan therapy are EUR 6.9 million at list prices.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

Lyhenteet

AESI	Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
CBR	Kliininen vasteisuus (clinical benefit rate) [CR+PR+(> 6 kk kestänyt SD)]
CR	Täydellinen vaste (complete response)
DCR	Tautikontrolliosuus (disease control rate) [CR+PR+SD]
DoR	Vasteen kesto (duration of response)
ECOG	Syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
HER2	Epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2 (human epidermal growth factor receptor 2)
HR	Hasardisuhde (hazard ratio)
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
ILD	Interstitiaalinen keuhkosairaus (interstitial lung disease)
IRC	Puolueeton arviointiryhmä (independent review committee)
IRR	Infuusioon liittyvät reaktiot (infusion-related reaction)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
i.v.	Laskimoinfuusio (intravenous)
LV	Luottamusväli
LVEF	vasemman kammion ejektiofraktio (left ventricular ejection fraction)
MAIC	Kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Kokonaisvasteisuus (overall response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
p.o.	Suun kautta (per os)
PR	Osittainen vaste (partial response)
RECIST	Kriteeristö, jota käytetään kiinteiden kasvainten syöissä esimerkiksi taudin etenemisen ja hoitovasteen arviointiin (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
s.c.	Ihonalainen (subcutaneous)
SD	Stabiili tauti (stable disease rate)
TTD	Aika hoidon lopettamiseen (time to discontinuation)

1. Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää trastutsumabi-derukstekaatin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia levinneen HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajausta on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajausta.

Väestö	Aikuispotilaat, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen HER2-positiivinen rintasyöpä ja jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta anti-HER2-pohjaista hoitoa.
Arvioitava lääkehoito	Trastutsumabi-derukstekaani
Vertailuhoito	Trastutsumabin ja lapatinibin yhdistelmä Trastutsumabin ja solunsalpaajan ^a yhdistelmä Lapatinibin ja solunsalpaajan ^b yhdistelmä Trastutsumabin ja hormonaalisen hoidon yhdistelmä Solunsalpaaja yksin ^c Trastutsumabin, pertutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmä ^d (Tukatinibin, trastutsumabin ja kapesitabiinin yhdistelmä) ^e
Lopputulokset	Vasteosuus (response rate) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Kokonaiselossaoloaika (OS) Terveysteen liittyvä elämänlaatu (HRQoL) Vasteen kesto (DoR) Hoidon haittavaikutukset Kustannukset Kustannusvaikuttavuus (€/QALY, €/LYG) Budjettivaikutukset

^a Esimerkiksi kapesitabiini, vinorelbiini tai gemesitabiini; ^b Esimerkiksi kapesitabiini; ^c Esimerkiksi antrasykliini, mikä ei sovi annettavaksi yhdessä HER2-lääkkeen kanssa; ^d Jos ei annettu levinneeseen tautiin aikaisemmin; ^e Tukatinibi-valmiste Tukysa on saanut myyntiluvan 11.2.2021, mutta ei ole vielä kaupan Suomessa.

2. Arvioitava hoito ja terveysongelma

2.1. HER2-positiivinen rintasyöpä

Rintasyöpä on Suomessa naisten yleisin syöpä (1). Vuonna 2019 uusia tapauksia todettiin naisilla 5 136 ja rintasyövän ikävakioitu ilmaantuvuus oli 170,5 per 100 000 henkilövuotta. Rintasyöpä aiheuttaa eniten naisten syöpäkuolemia, vuonna 2019 todettiin 892 rintasyöpään liittyvää kuolemaa. Miesten osuus rintasyöivistä on todella pieni, vain 31 todettua tapaus ja 7 kuolemaa vuonna 2019 (2).

HER2-positiivinen rintasyöpä määritellään rintasyöpänä, jossa todetaan histologisessa tutkimuksessa epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2:n (HER2) yli-ilmentymä. HER2-positiivisten rintasyöpien osuus on yhdysvaltalaisen rekisteritietojen mukaan 15 % kaikista rintasyöivistä (3). Suomalaisessa tutkimuksessa rintasyövän esiintyvyyden on huomattu kasvaneen ja samassa ajassa HER2-positiivisten tautimuotojen osuus uusista rintasyöpätapauksista on laskenut 21,6 %:sta (keskiarvo vuosilta 1982-1986) 13,6 %:iin (keskiarvo 2004-2005) (4).

Kirjallisuudessa kokonaiselossaoloajan (OS) mediaaniksi on levinneessä HER2-positiivisessa rintasyövässä ilmoitettu 20–44 kuukautta (5–7). Ensimmäisen hoitolinjan jälkeen edenneessä taudissa OS-mediaani on ollut 19 kuukautta (6). Vaikka uudet hoitomuodot ovat parantaneet taudin ennustetta, ei levinnyt rintasyöpä ole parannettavissa oleva sairaus, vaan hoitojen tavoitteena on elinajan pidentäminen ja elämänlaadun säilyttäminen. **Kappaleessa 3.6.1** esitetyissä tuoreissa tutkimuksissa elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) on arvioitavana olevalla populaatiolla ollut 5,5–8,3 kuukautta (8–10).

2.2. Hoitovaihtoehdot levinneen HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa

Suomen Rintasyöpäryhmä ry on päivittänyt hoitosuosituksensa vuonna 2019 (11). Hoitosuosituksessa on selkeästi kuvattu levinneen HER2-positiivisen rintasyövän ensimmäisen ja toisen hoitolinjan ensisijaiset lääkehoidot. Kolmannen tai myöhempien linjojen hoitovaihtoehdot eivät ole näin selkeitä ja vaihtoehtoja on useita. Tuoreessa eurooppalaisessa hoitosuosituksessa kolmannen linjan hoitovaihtoehtoihin on nostettu mukaan trastutsumabi-derukstekaani sekä tukatinibin, trastutsumabin ja kapesitabiinin yhdistelmä (12). Tässä arvioinnissa vertailuhoitoina ovat muut HER2-positiivisen rintasyövän kolmannen linjan hoitovaihtoehdot (**taulukko 1**), hoitosuosituksiin ja kliinisen asiantuntijan näkemykseen perustuen.

2.3. Trastutsumabi-derukstekaani

Trastutsumabi-derukstekaani sai ehdollisen myyntiluvan Euroopassa tammikuussa 2021. Se on tarkoitettu monoterapiana sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen HER2-positiivinen rintasyöpä ja jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta anti-HER2-pohjaista hoitoa. (13)

Trastutsumabi-derukstekaani on HER2-reseptoriin kohdistuva vasta-aine-lääkekonjugaatti, jossa trastutsumabia vastaavaa monoklonaalinen vasta-aine on liitettyä eksatekaanijohdannaiseen, toposomeraasi 1:n estäjä derukstekaaniin. Vasta-aine osan tehtävänä on sitoutua kasvainsolujen pinnalla ilmentyvään HER2-reseptoriin ja näin kulkeutua kohdennetusti kasvainsoluihin. Yhteen vasta-ainemolekyylisiin on kiinnittynyt noin

kahdeksan derukstekaanimolekyyliä. Vapautuessaan derukstekaaani on membraanin läpäisevä ja aiheuttaa DNA-vaurioita ja solukuoleman. (14)

Trastutsumabi-derukstekaaania annostellaan laskimoinfuusiona. Suositeltu annos on 5,4 mg/kg kolmen viikon välein. Hoitoa jatketaan, kunnes sairaus etenee tai ilmaantuu ei-hyväksyttävissä olevaa toksisuutta. (14)

Haittavaikutusten hoito voi edellyttää väliaikaista infuusion keskeytystä, annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista. Annosta ei pidä suurentaa uudelleen annoksen pienentämisen jälkeen. Ensimmäinen pienennetty annos on 4,4 mg/kg, toinen pienennetty annos on 3,2 mg/kg ja jos annosta on tarpeen yhä pienentää, tulee hoito lopettaa. Mikäli potilaalla ilmenee vaikeita infuusioreaktioita, hoito on lopetettava pysyvästi. (14)

2.4. Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

Liitteessä 1 on esitelty yhteenveto muiden maiden meneillään olevista trastutsumabi-derukstekaanin hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinneista ja suosituksista. Ainoastaan NICE:ssa¹ on valmistunut arviointi ja suositus trastutsumabi-derukstekaanin käytöstä. NICE:n mukaan kliininen näyttö trastutsumabi derukstekaanin tehosta on rajallista. Trastutsumabi-derukstekaaani voi olla kustannusvaikuttavaa, mikäli uusi tutkimusnäyttö osoittaa, että potilaat elävät pidempään, kun he saavat trastutsumabi-derukstekaaani-hoitoa.

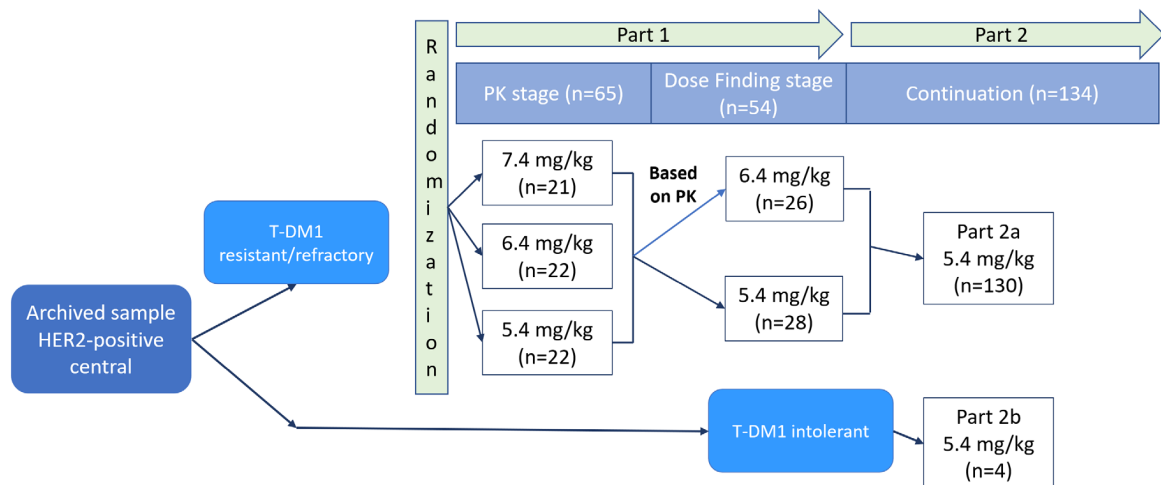
¹ NICE: National Institute for Health and Care Excellence

3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1. Trastutsumabi-derukstekaanin vaikutuksia koskevat tutkimukset – DESTINY-Breast01

Trastutsumabi-derukstekaanin vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla², Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (15) sekä myyntiluvan haltijan edustajan toimittamasta materiaalista. Näyttö trastutsumabi-derukstekaanin tehosta ja turvallisuudesta arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa perustuu pääosin yhteen faasin II tutkimukseen (DESTINY-Breast01).

DESTINY-Breast01-tutkimus toteutettiin avoimena monikeskustutkimuksena ilman vertailuryhmää. Tutkimuksen kaksiosainen rakenne on kuvattu **kuviossa 1**. Ensimmäinen osa oli suunniteltu farmakokinetiikan tutkimiseen sekä löytämään trastutsumabi-derukstekaanin suositeltava hoitoannos. Toinen osa oli suunniteltu vahvistamaan suositeltu annos ja tutkimaan tehoa ja turvallisuutta suositellulla annoksella. Tutkimukseen osallistui yhteensä 253 potilasta, joista 184 sai trastutsumabi-derukstekaania valmisteyhteenvedon mukaisella 5,4 mg/kg annoksella. Yhteenveto tutkimuksesta on esitetty **taulukossa 2**. Meneillään olevia tutkimuksia on käsitelty **kappaleessa 3.6**.



Kuvio 1. DESTINY-Breast01-tutkimuksen kaksiosainen rakenne ja osallistujien jakautuminen (15, kuvio 24).

² Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (10.2.2021) hakutermein ("trastuzumab deruxtecan") OR (DS-8201a) OR (DS-8201) OR T-DXd. Hakutuloksia 79, joista tunnistettiin yhteensä kolme artikkelia, jotka kuvasivat arvioitavan käyttöaiheen mukaista kliinistä tutkimusta. Näistä artikkeleista kaksi kuvasi faasin I tutkimusta (48,49) ja yksi artikkeli faasin II tutkimusta (16).

Taulukko 2. Yhteenveto DESTINY-Breast01-tutkimuksesta.

	DESTINY-Breast01
Tutkimusasetelma	Faasin II, avoin, kaksiosainen monikeskustutkimus
Tunnisteet	DS8201-A-U201, ClinicalTrials: NCT03248492, EudraCT: 2016-004986-18
Potilaat	Aikuispotilaat, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton ja/tai levinnyt HER2-positiivinen rintasyöpä, jota on aiemmin hoidettu trastutsumabi-emtansiinilla
Interventio	Trastutsumabi-derukstekaani, annoksella 5,4 mg/kg (n = 184)
Vertailuhoidot	-
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Objektiivinen hoitovasteosuus
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	Vasteen kesto (DoR) Paras prosentuaalinen muutos tarkasteltujen kasvainten koossa Tautikontrolliosuus (DCR) Kliininen vasteosuus (CBR) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Kokonaiselossaoloaika (OS)
Seuranta-ajan mediaani (vaihteluväli)	Primaarianalyysi 21.4.2019: 7,2kk (0,7-17,2) Päivitetty analyysi 1.8.2019: 11,1kk (0,7-19,9) Päivitetty analyysi 8.6.2020: 20,5kk (0,7-31,4)
Lähteet	Analyysi 21.4.2019: EPAR (15). Analyysi 1.8.2019: EPAR (15), Modi ym. 2020 (16). Analyysi 8.6.2020: EPAR (15), posterit Modi ym. 2020 (17).

Trastutsumabi-derukstekaaniin tehoon liittyvät tulokset on raportoitu pääosin analyysiajankohdasta 8.6.2020. Tulosuuttujien raportoinnissa on mukana sekä tutkimuksen ensimmäisessä että toisessa osassa trastutsumabi-derukstekaania valmisteyhteenvetön mukaisella annoksella 5,4 mg/kg saaneet potilaat. Turvallisuuteen liittyvät tulokset on raportoitu analyysiajankohdasta 1.8.2019. Samasta ajankohdasta esitetään faasien I ja II tutkimusten yhdistetty turvallisuusanalyysi.

Potilaat

Tutkimukseen otettiin mukaan aikuisia, joilla oli histologisesti todettu HER2-positiivinen leikkaushoitoon soveltumaton tai levinnyt rintasyöpä ja heitä oli hoidettu aiemmin trastutsumabi-emtansiinilla. Potilaiden tuli olla hyväkuntoisia (ECOG³ 0–1) ja heillä tuli olla vähintään yksi RECIST version 1.1 kriteerein⁴ mitattavissa oleva etäpesäke. Tärkeimmät

³ ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group. Kuusiportainen suorituskyvyn mittari, jossa 0 tarkoittaa normaalia suorituskykyä ja 5 tarkoittaa kuollutta.

⁴ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1

poissulkukriteerit olivat hoitamaton tai oireinen aivometastaasi sekä interstitiaalinen keuhkotulehdus. Sisäänotto- ja poissulkukriteerit on kuvattu tarkemmin **liitteessä 2**.

Tutkimukseen osallistui yhteensä 253 potilasta ja he kaikki saivat vähintään yhden annoksen trastutsumabi-derukstekaania. Potilaista 184 sai trastutsumabi-derukstekaania valmisteyhteenvedon mukaisella 5,4 mg/kg annostuksella.

Näiden 184 potilaan iän keskiarvo oli 56,0 vuotta ja mediaani 55,0 vuotta. Lähtötilanteessa potilaista 55,4 % kuului suorituskyvyn osalta ECOG -luokkaan 0, 13,0 %:lla oli aivometastaaseja, 52,7 %:lla oli positiivinen hormonireseptoristatus ja sisäelimiin levinnyt tauti oli 91,8 %:lla potilaista. Aiempien hoitolinjojen lukumäärän keskiarvo oli 6,6 ja mediaani 6,0. Potilaiden ominaispiirteitä on kuvattu tarkemmin **liitteessä 3**.

Interventio ja vertailuhoito

Trastutsumabi-derukstekaani annosteltiin laskimoinfuusiona kolmen viikon välein. Tutkimuksen ensimmäisen osassa potilaat satunnaistettiin saamaan trastutsumabi-derukstekaania annoksilla 5,4 mg/kg, 6,4 mg/kg tai 7,4 mg/kg (**kuvio 1**). Toisessa osassa kaikki potilaat saivat hoitoa valmisteyhteenvedon mukaisella annoksella 5,4 mg/kg.

Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen tai ei-hyväksyttävissä olevien toksisten vaikutusten ilmaantumiseen asti.

Tutkimus toteutettiin ilman vertailuryhmää.

Lopputulospaattujat

Ensisijainen tulospaattuja tutkimuksessa oli objektiivinen hoitovasteosuus, eli kokonaisvasteosuus (ORR) arvioituna puolueettoman arviointiryhmän (IRC) toimesta. Kokonaisvasteosuus määriteltiin niiden potilaiden osuutena, jotka saavuttivat täydellisen vasteen (CR) tai osittaisen vasteen (PR) RECIST version 1.1 kriteerien mukaan.

Toissijaisiin tulospaattuihin kuului kokonaiselossaoloaika (OS), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), vasteen kesto (DoR), tautikontrolliosuus (DCR) ja kliininen vasteosuus (CBR). DCR määriteltiin niiden potilaiden osuutena, joiden saavuttama paras vaste oli CR, PR tai stabiili tauti (SD). CBR määriteltiin niiden potilaiden osuutena, joiden saavuttama paras vaste oli CR, PR tai vähintään kuusi kuukautta kestänyt SD.

Hoidon kesto ja jatkohoidot

Analyysiajankohtaan 8.6.2020 mennessä hoidon keston mediaani oli kasvanut 10,1 kuukauteen primäärianalyysin (21.4.2019) 6,9 kuukaudesta (**taulukko 3**). Potilaista 37 (20,1 %) jatkoi vielä hoitoa analyysiajankohdassa.

Taulukko 3. Trastutsumabi-derukstekaani-hoidon ja seurannan kesto valmisteyhteenvedon mukaisella annoksella (5,4mg/kg) DESTINY-Breast01-tutkimuksen eri analyysiajakohdissa (15, taulukot 30, 41 ja 46).

Annos 5,4 mg/kg (N=184)	21.4.2019	1.8.2019	8.6.2020
Jatkoi hoitoa, n (%)	110 (59,8)	79 (42,9)	37 (20,1)
Hoidon keston mediaani, kk (vaihteluväli)	6,90 (0,7-16,1)	9,97 (0,7-20,5)	10,10 (0,7-29,5)
Seurannan mediaani, kk (vaihteluväli)	7,2 (0,7-17,2)	11,1 (0,7-19,9)	20,5 (0,7-31,4)

Tutkimuksessa oli mahdollista saada jatkohoitoa sekä ennen taudin etenemistä että taudin etenemisen jälkeen. Analyysiajankohdassa 8.6.2020 jatkohoitoa ennen taudin etenemistä oli saanut 26 potilasta (14,1 %). Vastaavasti analyysiajankohdassa 1.8.2019 jatkohoitoa ennen taudin etenemistä oli saanut 7 potilasta (3,8 %). Nämä potilaat sensuroitiin viimeisen kasvainmittauksen jälkeen PFS- ja DoR -analyysistä. Jatkohoitaja ei kuvattu tarkemmin. (15,16)

3.2. Trastutsumabi-derukstekaatin vaikutus tutkimuksen lopputuloksiin

Yhteenveto DESTINY-Breast01-tutkimuksen tuloksista on esitetty **taulukossa 4**. Tulokset on esitetty valmisteyhteenvedon mukaisesta 5,4 mg/kg annosryhmästä viimeisimmästä päivitetystä analyysistä (8.6.2020).

Taulukko 4. Yhteenveto keskeisistä DESTINY-Breast01-tutkimuksen tuloksista (data cut-off 8.6.2020) (15, taulukko 31).

Tulosmuuttuja	5,4 mg/kg (N=184)
Objektiivinen vasteosuus, IRC arvioimana	
Kokonaisvasteosuus (ORR) ^a , % (95 % LV)	61,4 % (54,0–68,5)
Vasteen kesto, estimoitu mediaani kk (95 % LV)	20,8 (15,0 - ei saavutettu)
Kokonaiselossaoloaika (OS)	
Estimoitu OS-mediaaniaika, kk (95 % LV)	24,6 (23,1 - ei saavutettu)
OS-tapahtumia, n (%)	65 (35,3 %)
Arvio 12 kuukauden elossaolo-osuudesta, %	85 %
Arvio 18 kuukauden elossaolo-osuudesta, %	74 %
Elosaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), IRC arvioimana	
Estimoitu PFS-mediaaniaika, kk (95 % LV)	19,4 (14,1 - ei saavutettu)
PFS-tapahtumia, n (%)	70 (38,0 %)
Taudin eteneminen, n (%)	58 (31,5 %)

^a ORR = täydellinen vaste (CR) + osittainen vaste (PR).

IRC: Puolueeton arviointiryhmä

3.2.1. Objektiivinen vasteosuus

Kokonaisvasteosuus trastutsumabi-derukstekaania 5,4mg/kg annoksella saaneilla potilailla (n=184) oli 61,4 % (95 % LV: 54,0–68,5). Tarkemmat vasteosuudet on esitetty **taulukossa 5**.

Taulukko 5. Vasteosuudet ICR arvioimana (data cut-off 8.6.2020) (15, taulukko 31).

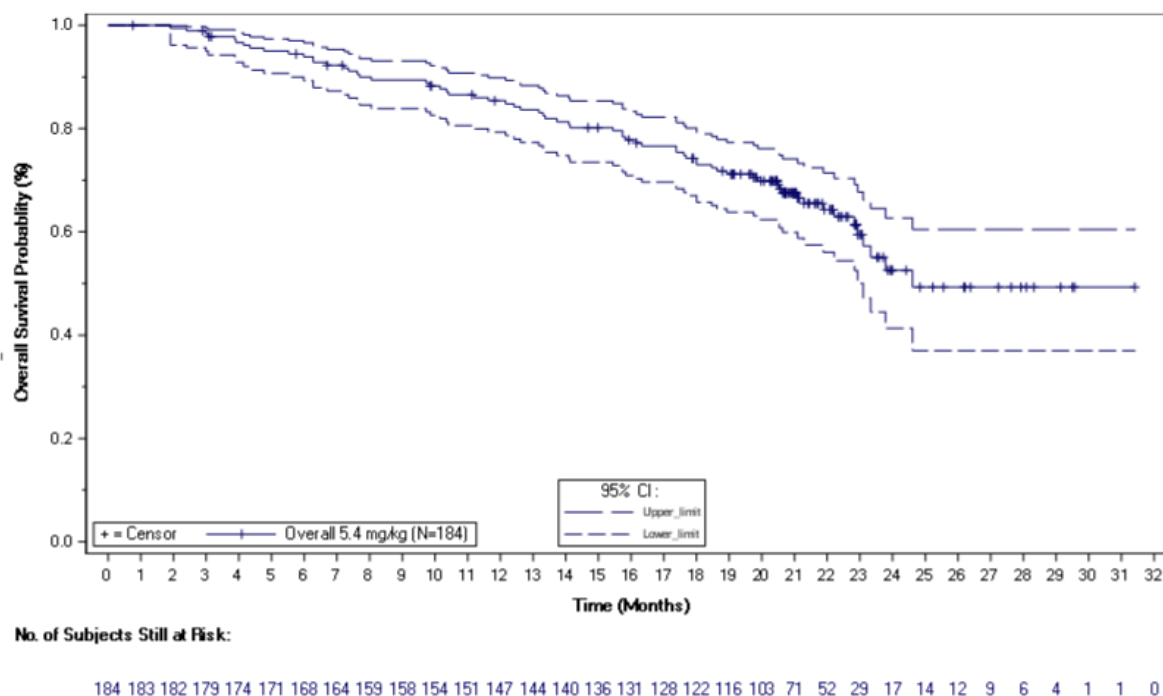
Vasteosuudet	5,4 mg/kg (N=184)
Kokonaisvasteisuus (ORR)^a, n (%)	113 (61,4)
Täydellinen vaste (CR), n (%)	12 (6,5)
Osittainen vaste (PR), n (%)	101 (54,9)
Stabiili tauti (SD), n (%)	66 (35,9)
Tautikontrolliosuus (DCR)^b, n (%)	179 (97,3)
Kliininen vasteisuus (CBR)^c, n (%)	130 (70,7)

^a ORR = CR+PR; ^b DCR = CR+PR+SD; ^c CBR = CR+PR+(>6kk kestänyt SD).

Päivitettyyn analyysiin (data cut-off 8.6.2020) mennessä estimoitu mediaani vasteen kestolle oli 20,8 kuukautta. Potilaista, joilla oli määritelty osittainen tai täydellinen vaste, 27 jatkoi tutkimuksessa analyysipäivänä ilman taudin etenemistä.

3.2.2. Kokonaiselossaoloaika (OS)

Päivitettyyn analyysiin (data cut-off 8.6.2020) kokonaiselossaoloajan estimoitu mediaani oli 24,6 kuukautta (**kuvio 2**). Analyysiajankohtana oli todettu 65 kuolemaa (35,3 %) potilailla, joita oli hoidettu annoksella 5,4 mg/kg.



Kuvio 2. OS-tulokset DESTINY-Breast01-tutkimuksesta annosryhmälle 5,4mg/kg esitetty Kaplan-Meier-kuvaajana (data cut-off 8.6.2020) (15, kuvio 29).

3.2.3. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Annosryhmän 5,4 mg/kg (n=184) päivitettyyn analyysiin (data cut-off 8.6.2020) mennessä 70 potilaalla oli todettu PFS tapahtuma (potilas menehtyi tai tauti eteni). Estimoitu mediaani elossaoloajalle ennen taudin etenemistä oli 19,4 kuukautta. PFS määrittämisessä analyysistä sensuroitiin ne potilaat, jotka saivat jatkohoitoja tai joiden kohdekasvainta ei saatu mitattua.

3.3. Alaryhmäanalyysit

Alaryhmäanalyysien tulokset kokonaisvasteen (ORR) osalta ensimmäisestä päivitetystä analyysistä (data cut-off 1.8.2019) on esitetty **liitteessä 4**. Samasta analyysiajankohdasta on esitetty kokonaisvasteen, vasteen keston ja PFS-tulosten osalta alaryhmäanalyysien tuloksia myös posteriesityksenä (18). Alaryhmäanalyysien perusteella ei voida sanoa, että jokin tietty potilasryhmä hyötyisi trastutsumabi-derukstekaani-hoidosta toista enemmän.

3.4. Epäsuora vertailu

DESTINY-Breast01-tutkimus toteutettiin ilman vertailuryhmää, eikä tutkimus näin suoraan anna tietoa hoidon tehosta suhteessa mihinkään muuhun hoitovaihtoehtoon.

Myyntiluvan haltijan edustaja toimitti arvioinnissa käytettäväksi tiedot systemaattisesta kirjallisuuskatsauksesta ja tämän pohjalta tehdystä kaltaistetusta epäsuorasta vertailusta (matching-adjusted indirect comparison, MAIC). Tässä vertailussa trastutsumabi-derukstekaanilla DESTINY-Breast01-tutkimuksessa saatuja tuloksia vertailtiin **taulukossa 1** esitetyistä hoitovaihtoehdoista trastutsumabin ja lapatinibin, trastutsumabin ja solunsalpaajan sekä lapatinibin ja solunsalpaajan yhdistelmiin.

3.4.1. Kirjallisuushaku

Myyntiluvan haltijan edustajan toimittama kirjallisuushaku oli tehty huhtikuussa 2019 ja päivitetty kahteen otteeseen, ensin tammikuussa 2020 ja viimeisen kerran kesäkuussa 2020.

Kirjallisuushaussa etsittiin tutkimustietoa vertailuhoitojen vaikutuksista. Haussa tunnistettiin yhteensä 174 tutkimusta 375 julkaisusta tämän arvioinnin kohteena olevasta populaatiosta. Kirjallisuushaussa identifioituihin tutkimuksiin lisättiin yksi myöhemmin julkaistu tutkimus, Saura ym. 2020 (8).

Otettaessa huomioon tutkimukset, joista oli saatavilla epäsuorassa vertailussa tarvittavat PFS-tuloksiin liittyvät Kaplan-Meier-käyrät ja joissa tutkitut hoidot vastasivat suomalaista hoitokäytäntöä, tarkempaan tarkasteluun valikoitui kahdeksan tutkimusta (8,9,19–24), jotka on kuvattu **liitteessä 5**.

Tarkemmassa tarkastelussa ja tutkimusten lopullisessa valinnassa otettiin huomioon se, että tutkimuspopulaatio oli riittävän samankaltainen DESTINY-Breast01-tutkimuksen kanssa ja vähintään puolet potilaista oli saanut pertutsumabia ja trastutsumabi-emtansiinia aiemmissa hoitolinjoissa sekä se, että tutkimuksissa oli kontrolloitu ja prospektiivinen tutkimusasetelma. Nämä asiat huomioiden, jäljelle jäi ainoastaan kolme tutkimusta (8,9,19). Näiden lisäksi **luvussa 4** esitettyä kustannusvaikuttavuusanalyysia varten mukaan otettiin yksi tutkimus (23), joka mahdollisti vertailun trastutsumabin ja lapatinibin yhdistelmään, vaikka tutkimus oli tehty ennen pertutsumabin ja trastutsumabi-emtansiinin yleistynyttä käyttöä.

3.4.2. Epäsuoran vertailun menetelmäkuvaus

Epäsuora vertailu toteutettiin kaltaistetulla epäsuoralla vertailulla (MAIC).

DESTINY-Breast01-tutkimuksen potilaat muutettiin vastaamaan vertailuhoitoja koskevien tutkimusten potilaita painottamalla tiettyjä ominaispiirteitä. Nämä tietyt ominaispiirteet valittiin kirjallisuuden ja kliinisten asiantuntijoiden näkemysten perusteella:

- Ikä
- Aiempien hoitolinjojen lukumäärä (keskiarvo tai ≤ 3)
- ECOG-suorituskykyluokka
- Hormonireseptoristatus (positiivinen/negatiivinen)

- Aivometastaaseja (kyllä/ei)
- Sisäelimiin levinnyt tauti lähtötilanteessa (kyllä/ei)
- Aiempi hoito pertutsumabilla (kyllä/ei)

Painotuksessa käytettiin kaikkia kulloinkin saatavilla olevia tietoja valituista ominaispiirteistä. Vertailuhoitojen osalta ominaispiirteiden raportoinnissa oli kuitenkin puutteita aivometastaasien, sisäelimiin levinneen taudin sekä aiemman pertutsumabi-hoidon osalta. Esimerkiksi tietoa aiemmasta pertutsumabi-hoidosta oli saatavilla ainoastaan yhdestä tutkimuksesta (9) ja vastaavasti nämä kaikki kolme tietoa puuttui toisesta tutkimuksesta (19). Yhteenveto painotuksen perusteena käytetyistä potilaiden ominaispiirteistä on esitetty **liitteessä 6**.

Trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoiton osalta MAIC-analyysit toteutettiin ensin erikseen kahdelle tutkimukselle ja tämän jälkeen ne yhdistettiin meta-analyysillä. Meta-analyysissä suurempi painoarvo annettiin Rugon (19) tutkimukselle johtuen painotuksen jälkeen olevasta pienemmästä keskivirheestä.

3.4.3. Naiivi vertailu

Vertailuun mukaan otettujen tutkimusten tulosten yhteenveto ja naiivi vertailu on esitetty **taulukossa 6**.

Taulukko 6. DESTINY-Breast01-tutkimuksen valmisteyhteenvedon mukaisella annoksella (5,4 mg/kg) hoidetun potilasjoukon ja kirjallisuudessa raportoidut nykyisten vertailuhoitojen vaikutuksia kuvaavat tulokset.

	Trastutsumabi- derukstekaani	Trastutsumabi ja solunsalpaaja		Lapatinibi ja solunsalpaaja	Lapatinibi ja trastutsumabi
	DESTINY- Breast01 (15)	Rugo 2019 (19)	Murthy ym. 2020 (9)	Saura ym. 2020 (8)	Blackwell ym. 2012 (23)
PFS estimoitu mediaaniaika, kk (95 % LV)	19,4 (14,1 – ei saavutettu)	4,4 (4,14– 5,45)	5,6 (4,2–7,1)	5,5 (4,3–5,6)	2,6 ^a
OS estimoitu mediaaniaika, kk (95 % LV)	24,6 (23,1 – ei saavutettu)	19,8 (17,54– 22,28)	17,4 (13,6– 19,9)	18,7 (15,5–21,2)	14
Naiivi vertailu					
Painottamaton OS HR (95 % LV)		0,58 (0,43– 0,78)	0,43 (0,31– 0,60)	0,52 (0,39–0,69)	0,35 (0,26–0,48)
Painottamaton PFS HR (95 % LV)		0,20 (0,15– 0,26)	0,26 (0,19– 0,36)	0,23 (0,17–0,30)	0,13 (0,09–0,18)

^a 11,1 viikkoa.

3.4.4. Epäsuoran vertailun tulokset

Suurimmat erot painotukseen käytetyissä ominaispiirteissä olivat aiempien hoitolinjojen suurempi määrä DESTINY-Breast01-tutkimuksessa sekä Murthy ym. 2020 -tutkimuksessa (9) suurempi määrä potilaita, joilla oli aivometastaaseja. Lisäksi tieto aiemmasta pertutsumabi-hoidosta oli saatavilla vertailuhoitojen osalta ainoastaan Murthy ym.

2020 -tutkimuksesta (9). Näistä syistä painotetuissa vertailuissa efektiivinen otoskoko laski pieneksi. Suurimmillaankin otoskoko oli vain noin kolmannes DESTINY-Breast01-tutkimuksen 184 alkuperäisestä potilaasta, kun trastutsumabi-derukstekaania verrattiin lapatinibi ja trastutsumabin yhdistelmään Blackwell ym. 2012 -tutkimuksessa (23). Kun vertailua tehtiin trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmään Murthy ym. 2020 -tutkimuksessa (9), otoskoko pieneni alle viiteen prosenttiin alkuperäisestä.

Epäsuoran vertailun tulosten mukaan trastutsumabi-derukstekaani laskee kuoleman riskiä 59–71 % ja riskiä taudin etenemiseen (tai kuolemaan) 84–89 % verrattuna analysoituihin vertailuhoitoihin. Yhteenveto MAIC-analyysin tuloksista on esitetty **taulukossa 7**.

Taulukko 7. DESTINY-Breast01-tutkimuksen valmisteyhteenvedon mukaisella annoksella (5,4 mg/kg) hoidetun potilasjoukon (n=184) epäsuora vertailu kirjallisuudessa raportoituihin tuloksiin nykyisten vertailuhoitojen vaikutuksista (OS ja PFS).

	Trastutsumabi ja solunsalpaaja		Lapatinibi ja solunsalpaaja	Lapatinibi ja trastutsumabi
	Rugo 2019 (19)	Murthy ym. 2020 (9)	Saura ym. 2020 (8)	Blackwell ym. 2012 (23)
Potilasmäärä	270	202	314	146
Painotettu vertailu				
DESTINY-Breast01: laskennallinen potilasmäärä painotuksen jälkeen				
Painotettu OS HR (95 % LV)				
Meta-analyysin OS HR (95 % LV)				
Painotettu PFS HR (95 % LV)				
Meta-analyysin PFS HR (95 % LV)				

3.4.5. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan edustajan epäsuoraan vertailuun

Myyntiluvan haltijan edustaja esittää trastutsumabi-derukstekaatin hoitovaikutuksen suuruudesta epäsuoran vertailun, koska DESTINY-Breast01 ei yksihaaraisena tutkimuksena tarjoa suoraa vertailukohtaa. Menetelmäksi on valittu systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tuloksiin pohjautuva kaltaistettu epäsuora vertailu (MAIC). Potilaspopulaation ominaispiirteistä on DESTINY-Breast01-tutkimuksesta käytössä potilaskohtainen aineisto, mutta vertailututkimuksista on saatavilla ainoastaan julkaistuja yhteenvetotietoja. Julkaistuissa tiedoissa on kuitenkin puutteita, mikä johtaa siihen, ettei kaikkia ennalta valittuja ominaispiirteitä voida hyödyntää painotuksessa. Lisäksi joitakin kirjallisuushaussa tunnistettuja vertailututkimuksia jätettiin kokonaan pois analyysistä, koska kiinnostuksen kohteena olleista tulostuottajista (lähinnä PFS ja OS) ei ollut raportoitu Kaplan-Meier-käyriä.

MAIC toteutetaan tässä tapauksessa ankkuroimattomana (unanchored) vertailuna, jolloin verrattavissa tutkimuksissa ei ole mukana verrattaville tutkimuksille yhteistä vertailuhoitoa. Verrattuna ankkuroituun vertailuun, joudutaan ankkuroimattomassa vertailussa tekemään

huomattavasti vahvempia oletuksia (25). Harhattomien tulosten saamiseksi joudutaan erityisesti oletamaan, että kaikkien vaikutusta muovaavien tekijöiden ja kaikkien ennustavien tekijöiden vaikutus pystytään huomioimaan laskettaessa potilaskohtaisia painokertoimia. Käytännössä tätä oletusta ei ole mahdollista täysin toteuttaa: kaikkia vaikuttavia tekijöitä ei joko tunneta tai tietoja niistä ei ole saatavilla.

Myyntiluvan haltijan edustajan analyysissä tutkittiin PFS:ää ja OS:ää ennustavia tekijöitä edellä kuvatun listan mukaisesti ja näistä havaittiin tilastollisesti merkitseviksi potilaan ikä, aiempien hoitolinjojen lukumäärä ja se, onko taudin etäpesäkkeitä sisäelimeissä (viskeraalitauti). Vaikutusta muovaavia tekijöitä ei voida yksihaaraisen tutkimuksen nojalla tutkia, mutta potentiaalisia tekijöitä etsittiin myyntiluvan haltijan edustajan kliinisen arvion nojalla.

MAIC:n tarkoituksena on etsiä DESTINY-Breast01 potilaille painokertoimet, joilla painotettuna potilaspopulaation ominaispiirteet keskimäärin vastaisivat vertailukohdaksi valitun tutkimuksen potilaspopulaatiota. Tällä tavoin pyritään saamaan arvio siitä, mikä trastutsumabi-derukstekaanin tulos olisi ollut, jos potilaspopulaatio olisi ollut vertailututkimusta vastaava. Saatua tulosta verrataan edelleen suoraan vertailututkimuksessa saavutettuihin tuloksiin.

Koska MAIC:ssa painotetaan DESTINY-Breast01 potilaspopulaatio vastaamaan vertailututkimuksen populaatiota, tulisi vertailun tutkimusten potilaspopulaatioiden olla riittävällä tavoin päällekkäiset (ns. overlap). Potilaspopulaatioiden päällekkäisyyttä voidaan arvioida approksimoidun efektiivisen otoskoon suuruuden avulla (Effective Sample Size = ESS)⁵. ESS kertoo, kuinka monta potilasta koskevaa havaintoa tarvittaisiin samaan estimaatin tarkkuuteen pääsemiseksi kuin painotetulla otoksella. Tutkimuksen kokoon nähden alhainen ESS kertoo siitä, että verrattavien tutkimusten populaatioissa ei ole päällekkäisyyttä. Tällöin painokertoimissa on voimakasta vaihtelua ja tuloksena saadut estimaatit voivat olla hyvin epävakaita.

Myyntiluvan haltijan edustajan esittämässä vertailussa efektiiviset otoskoot jäivät hyvin alhaisiksi. Äskettäin julkaistussa simulaatiotutkimuksessa havaitaan MAIC:n suorituskyky heikoksi verrattavien tutkimuspopulaatioiden päällekkäisyyden ollessa tällä tavoin riittämätön (26). Myyntiluvan haltijan edustajan mukaan suurin yksittäinen DESTINY-Breast01 populaation eroavaisuus useisiin verrokkitutkimuksiin nähden oli se, että verrokkitutkimuksissa edeltäviä hoitolinjoja oli vähemmän kuin DESTINY-Breast01 potilailla. Fimean näkemyksen mukaan tästä ei voi päätellä tutkimukseen otettujen potilaiden taudin ennusteesta, koska eri tutkimuksien sisäänottokriteerit eroavat toisistaan eikä vertailevia tutkimuksia ole käytettävissä.

Koska kyseessä on yksihaarainen tutkimus, epäsuora vertailu on keskeisessä roolissa hoidollista arvoa ajatellen. Myös kustannusvaikuttavuusanalyysi perustuu epäsuoran vertailun tuloksiin. Fimean näkemyksen mukaan epäsuoran vertailun tuloksiin sisältyy erittäin suurta epävarmuutta. Tätä epävarmuutta ei saada poistetuksi potilaspopulaatioiden kaltaistamisen avulla, johtuen suurista eroista vertailtavissa tutkimuspopulaatioissa. Samasta syystä tulosten naiivi vertailu on erityisen ongelmallista.

⁵ painokerrointen laskenta pienentää otoskokoa alkuperäisestä, joka tässä oli N=184

3.5. Turvallisuus

Turvallisuustulokset perustuvat faasin I (J101) ja faasin II (DESTINY-Breast01) yhdistettyihin turvallisuustietoihin. Turvallisuuteen liittyvät tulokset on esitetty välianalyysistä (data cut-off 1.8.2019). Tutkimuksissa oli yhteensä 234 potilasta, jotka olivat saaneet hoitoa trastutsumabi-derukstekaanilla HER2-positiiviseen rintasyöpään valmisteyhteenvedon mukaisella annoksella 5,4 mg/kg. Yhteenveto tässä populaatiossa esiintyneistä haattatapahtumista on esitetty **taulukossa 8**.

Taulukko 8. Yhteenveto haattatapahtumista valmisteyhteenvedon mukaisella annoksella 5,4mg/kg hoidetuilla HER2-positiivisilla rintasyöpäpotilailla (data cut-off 1.8.2019) (15).

	HER2-positiivinen rintasyöpä, yhdistetty analyysi 5,4 mg/kg (N = 234) n (% potilaista)	DESTINY-Breast01 (HER2-positiivinen rintasyöpä) 5,4 mg/kg (N = 184) n (% potilaista)
Hoidon aikana ilmenneet haattatapahtumat		
Vähintään yksi haattatapahtuma	233 (99,6)	183 (99,5)
Vaikea tai henkeä uhkaava haattatapahtuma (aste 3–4)	128 (54,7)	105 (57,1)
Vakava haattatapahtuma (SAE)	54 (23,1)	42 (22,8)
Hoidon lopettamiseen johtanut haattatapahtuma	36 (15,4)	28 (15,2)
Kuolemaan johtanut haattatapahtuma	12 (5,1)	9 (4,9)
Hoitoon liittyvät haattatapahtumat		
Vähintään yksi haattatapahtuma	233 (99,6)	183 (99,5)
Vaikea tai henkeä uhkaava haattatapahtuma (aste 3–4)	107 (45,7)	89 (48,4)
Vakava haattatapahtuma (SAE)	27 (11,5)	23 (12,5)
Hoidon lopettamiseen johtanut haattatapahtuma	33 (14,1)	27 (14,7)
Kuolemaan johtanut haattatapahtuma	3 (1,3)	2 (1,1)

Haattatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haattatapahtuma.

SAE: Vakava haattatapahtuma (serious adverse event): Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvä tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

DESTINY-Breast01-tutkimuksen välianalyysissä (data cut-off 1.8.2019) hoidon keston mediaani oli 9,97 kuukautta ja hoidon seuranta-aika 11,1 kuukautta. Lähes kaikilla

tutkimukseen osallistuneista potilaista havaittiin jonkinasteinen haattatapahtuma. Annoksella 5,4mg/kg hoidetuista potilaista 57,1 %:lla havaittiin vähintään asteen 3 haattatapahtuma. Vakavia haattatapahtumia todettiin 22,8 %:lla potilaista ja 4,9 %:lla haattatapahtuma johti kuolemaan. Haattatapahtuman vuoksi hoidon keskeytti 15,2 % potilaista.

Yhdistetyssä turvallisuusanalyysissä yleisimpiä haattavaikutuksia olivat pahoinvointi (79,9 %), väsymys (60,3 %), oksentelu (48,7 %), hiustenlähtö (46,2 %) ja ummetus (35,9 %). Yleisimmät vähintään asteen 3 haattatapahtumat on listattu **taulukkoon 9**.

Taulukko 9. Yleisimmät vähintään asteen 3 haattatapahtumat valmisteyhteenvedon mukaisella annoksella 5,4mg/kg hoidetuilla HER2-positiivisilla rintasyöpäpotilailla (data cut-off 1.8.2019) (15).

Yleisimmät haattatapahtumat	HER2-positiivinen rintasyöpä, yhdistetty analyysi 5,4 mg/kg (N = 234) n (% potilaista)		DESTINY-Breast01 (HER2-positiivinen rintasyöpä) 5,4 mg/kg (N = 184) n (% potilaista)	
	Haatta-aste 1–5	Haatta-aste ≥ 3	Haatta-aste 1–5	Haatta-aste ≥ 3
Neutropenia	76 (32,5)	44 (18,8)	64 (34,8)	38 (20,7)
Anemia	79 (33,8)	21 (9,0)	55 (29,9)	16 (8,7)
Pahoinvointi	187 (79,9)	16 (6,8)	143 (77,7)	14 (7,6)
Väsymys	115 (49,1)	13 (5,6)	91 (49,5)	11 (6,0)
Leukopenia	48 (20,5)	13 (5,6)	39 (21,2)	12 (6,5)
Lymfopenia	26 (11,1)	12 (5,1)	26 (14,1)	12 (6,5)

Haattatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haattatapahtuma.

3.5.1. Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haattatapahtumat

Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haattatapahtumat (AESI) ovat interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD), pitkittynyt QT-aika, infuusioon liittyvät reaktiot (IRR) sekä vasemman kammion ejektiofraktion pienentyminen (LVEF). Näitä haattatapahtumia arvioitiin faasien I ja II tutkimusten yhdistetyssä turvallisuustietojen välianalyysissä (data cut-off 1.8.2019), niiden 234 potilaan osalta, jotka olivat saaneet hoitoa rintasyöpään annoksella 5,4 mg/kg. (15)

ILD todettiin 35 potilaalla (15 %), joista 32 potilaalla (13,7 %) sen katsottiin olevan hoitoon liittyvä. Näistä asteen 1-2 haattatapahtumia todettiin 25 potilaalla, asteen 3 haattatapahtuma yhdellä potilaalla ja kuolemaan johtaneita haattatapahtumia (aste 5) kuudella potilaalla. ILD:n takia trastutsumabi-derukstekaani-hoito lopetettiin 22 potilaalla, annosta pienennettiin neljällä potilaalla ja hoito keskeytettiin tilapäisesti kuudella potilaalla.

Kuudella potilaalla (2,6 %) todettiin IRR. Yhdellä potilaista todettiin vakava haattatapahtuma ja muilla todetut haitat olivat asteen 1–2 haattatapahtumia. Yhdelläkään potilaalla hoitoa ei lopetettu eikä annosta pienennetty, mutta yhden potilaan kohdalla hoito keskeytettiin tilapäisesti haattatapahtuman takia.

Sydänsähkökäyrällä todettuja QT-ajan pidentymisiä todettiin 14 potilaalla (6,0 %). Kahdeksalla potilaalla (3,4 %) QT-aika pidentyi yli 60 millisekuntia tutkimuksen lähtötilanteesta.

Ejektiofraktion pienentyminen todettiin 3 potilaalla (1,3 %). Haittatapahtumat olivat vaikeusasteen 1–2 haittatapahtumia ja ne hoidettiin ilman, että trastutsumabi-derukstekaani hoitoa täytyi lopettaa. Vaikka LVEF on trastutsumabin tunnettu riski, ei samaa voitu todentaa trastutsumabi-derukstekaanin kohdalla.

3.6. Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia trastutsumabi-derukstekaanin tehoon ja turvallisuuteen liittyviä tutkimuksia etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Trastutsumabi-derukstekaanilla on meneillään useita tutkimuksia eri käyttöaiheissa. Tarkempi kuvaus hakukriteereistä ja listaus rintasyöpää koskevista tutkimuksista on esitetty **liitteessä 7**.

Arvioitavan käyttöaiheen kannalta merkittävien meneillään olevista tutkimuksista on ehdollisessa myyntiluvassa vaadittu faasin III DESTINY-Breast02-tutkimus. Tässä tutkimuksessa verrataan trastutsumabi-derukstekaania avoimessa satunnaistetussa tutkimusasetelmassa trastutsumabin ja kapesitabiinin sekä lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmiin potilailla, joilla on leikkaukseen soveltumaton ja/tai etäpesäkkeinen HER2-positiivinen rintasyöpä ja joita on aiemmin hoidettu trastutsumabi-emtansiinilla. Myyntiluvan haltijan edustajan mukaan ensimmäisiä alustavia tuloksia tästä, ja muista rintasyöpää koskevista faasin III tutkimuksista, olisi tulossa vuoden 2021 aikana.

3.6.1. Käyttöaihetta koskevia tutkimuksia muilla valmisteilla

Hiljattain on julkaistu tuloksia muista tutkimuksista samassa käyttöaiheessa eli leikkaushoitoon soveltumattoman tai etäpesäkkeisen HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta anti-HER2-pohjaista hoitoa:

- Tukatinibi yhdessä trastutsumabin ja kapesitabiinin kanssa vs. lume yhdessä trastutsumabin ja kapesitabiinin (HER2CLIMB, NCT02614794, faasi II) (9)
- Neratinibi yhdessä kapesitabiinin kanssa vs. lapatinibi yhdessä kapesitabiinin kanssa (NALA, NCT01808573, faasi III) (8)
- Abemasiklibi yhdessä trastutsumabin ja fluvestrantin kanssa vs. abemasiklibi yhdessä trastutsumabin kanssa vs. trastutsumabi yhdessä kemoterapian kanssa (monarchHER, NCT02675231, faasi II) (10)

Näistä tutkimuksista HER2CLIMB ja NALA on otettu mukaan myös myyntiluvan haltijan edustajan esittämään epäsuoraan vertailuun ja tutkimusten vertailuhaarojen tuloksia on esitetty **kappaleessa 3.4**.

HER2CLIMB-tutkimuksen tulosten perusteella tukatinibi yhdessä trastutsumabin ja kapesitabiinin kanssa näyttäisi vaikuttavan suotuisasti PFS- ja OS-tuloksiin, kun sitä verrataan hoitoon ilman tukatinibia (9). NALA- ja monarchHER-tutkimusten tulosten perusteella uudet yhdistelmähoidot näyttäisivät vaikuttavan suotuisasti PFS-tuloksiin, kun niitä verrattiin nykyisin käytössä oleviin hoitovaihtoehtoihin (8,10). Samoin uudet yhdistelmähoidot näyttäisivät vaikuttavan suotuisasti tutkimusten toissijaisina muuttujina olleisiin vasteosuuksiin (8–10).

Tukatinibille on myönnetty myyntilupa paikallisesti levinneen tai metastasoituneen HER2-positiivisen rintasyövän hoitoon yhdessä trastutsumabin ja kapesitabiinin kanssa potilailla, jotka ovat saaneet vähintään kaksi aikaisempaa anti-HER2-hoitoa sisältävää hoito-ohjelmaa.

Neratinibilla ja abemasiklibilla ei ole tällä hetkellä valmisteyhteenvedon mukaista käyttöaihetta vastaavassa käyttöaiheessa.

3.7. Pohdinta

Keskeinen rajoite trastutsumabi-derukstekaani-hoidon vaikutusten arvioinnissa on se, että julkaistu tutkimustieto perustuu faasin II DESTINY-Breast01-tutkimukseen, jossa ei ollut vertailuhaaraa. Vertailuhaaran puute heikentää tulosten hyödynnettävyyttä.

Saavutettu hoitovaste

DESTINY-Breast01-tutkimuksen päämuuttuja eli objektiivisesti arvioitu kokonaisvasteosuus oli 61,4 %. Kokonaisvasteosuus muodostui täydellisestä vasteesta (6,5 % potilaista) ja osittaisesta vasteesta (54,9 % potilaista). Otettaessa huomioon myös stabiili taudin tila, tautikontrolliosuus oli 97,3%.

Tulosten hyödynnettävyyttä rajoittaa vertailuryhmän puuttuminen, mutta tulokset vaikuttavat positiivisilta tuoreimpiin julkaisuihin verrattaessa. Esimerkiksi NALA-tutkimuksessa objektiivinen vasteosuus oli vertailuryhmästä riippuen 27–33% ja HER2CLIMB-tutkimuksessa 23–41% (8,9). MonarchER-tutkimuksessa raportoitu kokonaisvasteosuus oli 14–33% sekä tautikontrolliosuus 67–79% (10).

Taudin etenemistä ja elossaoloaikaa koskevien tulosten osalta seuranta on kesken

Sekä kokonaiselossaoloajan (OS) että elossaoloajan ennen taudin etenemistä (PFS) osalta seuranta on kesken, eikä mediaaniaikoja ollut saavutettu viimeiseen seuranta-ajankohtaan (8.6.2020) mennessä. Estimoidut mediaanit (OS 24,6 kk ja PFS 19,4 kk) kuvaavat odotettavissa olevaa hyötyä.

Potilaista 35,3 %:lla oli todettu OS-tapahtuma, seuranta-ajan mediaanin ollessa 20,5 kuukautta. PFS-tapahtumia oli seuranta-aikana todettu 38,0 %:lla potilaista.

On kuitenkin huomioitava, että viimeisimmän analyysin ajankohtana vain 20,1 % potilasta sai vielä tutkimushoitoa ja hoidon keston mediaani oli 10,1 kuukautta. Tämä poikkeaa merkittävästi estimoidusta PFS mediaanista (19,4 kk) vaikka tutkimusasetelman mukaan hoitoa tuli jatkaa taudin etenemiseen tai kunnes todetaan ei- hyväksyttävissä olevia toksisia vaikutuksia.

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan ongelman tutkimushoidon hyötyjen arvioinnissa muodostaa tällä hetkellä erityisesti yksihaarainen tutkimusasetelma, johon liittyy huomattava harhan mahdollisuus, koska tutkimukseen otetut potilaat saattavat edustaa huomattavan valikoitunutta potilaspopulaatiota sekä taudin että potilaiden ominaisuuksien perusteella (ns. selection bias). Luotettavampi arvio etenemisvapaasta elinajasta ja kokonaiselinajasta on mahdollista saada vasta satunnaistetusta tutkimuksesta.

Myyntiluvan haltijan edustajan esittämä epäsuora vertailu

Myyntiluvan haltijan edustaja toimitti Fimean käyttöön MAIC-menetelmällä tehdyn epäsuoran vertailun, jossa trastutsumabi-derukstekaania verrattiin nykyisistä hoitovaihtoehtoista trastutsumabin ja lapatinibin, trastutsumabin ja solunsalpaajan sekä lapatinibin ja solunsalpaajan yhdistelmiin.

Fimealle toimitetussa analyysissä oli sellaisia tutkimustiedon vähäisyydestä johtuvia rajoitteita, joiden vuoksi epäsuoran vertailun tulosta ei voida pitää täysin luotettavana. Vaikkakin vertailussa käytetyt hoitovaihtoehdot ovat tavallisimmin käytössä olevia, vertailusta

puuttui useita Suomessa käytettäviä vertailuhoitoja. Vertailusta puuttuivat myös tuoreimmat tutkimusjulkaisut, joiden huomioiminen nopeasti muuttuneessa hoitopolussa olisi ollut tarpeen. Kaltaistuksen jälkeen DESTINY-Breast01-tutkimuksen laskennallinen otoskoko muodostui todella pieneksi, vain seitsemästä potilaasta reiluun kuuteenkymmeneen potilaaseen. Tämä johtuu vertailtavien tutkimuspopulaatioiden erilaisuudesta.

Johtopäätös epäsuorasta vertailusta on se, että trastutsumabi-derukstekaanin vaikutus hoidon lopputuloksiin näyttää olevan parempi kuin vertailussa mukana olleilla nykyisillä hoidoilla, mutta hoitovaikutuksen tarkkaa suuruutta on vaikea arvioida.

Alaryhmäanalyysit

DESTINY-Breast01-tutkimuksen alaryhmäanalyysien tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin tietty potilasryhmä hyötyisi trastutsumabi-derukstekaani-hoidosta toista enemmän.

Haittatapahtumien ilmaantuvuus

Trastutsumabi-derukstekaanin turvallisuutta rintasyöpäpotilailla on kuvattu faasin I ja II tutkimuksissa. Lähes kaikilla tutkimuksiin osallistuneista potilaista havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. Valmisteyhteenvedon mukaisella 5,4 mg/kg annoksella hoidetuista potilaista 57,1 %:lla havaittiin vähintään asteen 3 haittatapahtuma. Vakavia haittatapahtumia todettiin 22,8 %:lla potilaista ja kuolemaan johtaneita haittatapahtumia todettiin 4,9 %:lla potilaista. Haittatapahtuman vuoksi hoidon keskeytti 15,2 % potilaista. Yleisimpiä tutkimuksessa todettuja haittatapahtumia olivat pahoinvointi (79,9 %), väsymys (60,3 %), oksentelu (48,7 %), hiustenlähtö (46,2 %) ja ummetus (35,9 %).

Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat ovat interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD), pitkittynyt QT-aika, infuusioon liittyvät reaktiot (IRR) sekä vasemman kammion ejektiofraktion pienentyminen (LVEF). Seurannan aikana potilaista 15 %:lla todettiin ILD, 2,6 %:lla IRR, 6,0 %:lla QT-ajan pidentymä ja 1,3 %:lla ejektiofraktion pienentyminen.

Lisääntyvä tutkimusnäyttö

Vahvempaa tutkimusnäyttöä trastutsumabi-derukstekaanista tässä käyttöaiheessa on odotettavissa faasin III tutkimuksesta, josta ensimmäisiä tuloksia julkaistaan arviolta loppuvuodesta 2021. Trastutsumabi-derukstekaanilla on käynnissä myös useita muita tutkimushankkeita koskien sekä levinnyttä rintasyöpää että levinnyttä paksusuolen syöpää.

4. Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan edustajan Fimealle toimittamaan päätösanalyttiseen malliin, jossa trastutsumabi-derukstekaani-hoitoa verrataan kolmeen hoitovaihtoehtoon: trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoito, lapatinibin ja solunsalpaajan yhdistelmähoito sekä lapatinibin ja trastutsumabin yhdistelmähoito. Kuvaus myyntiluvan haltijan edustajan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään kappaleissa 4.1 ja 4.2. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan edustajan analyysiin ja tuloksiin ovat kappaleissa 4.3. Lisäksi esitetään Fimean omia skenaarioita trastutsumabi-derukstekaani-hoidon kustannusvaikuttavuudesta myyntiluvan haltijan edustajan malliin pohjautuen (kappale 4.4).

4.1. Myyntiluvan haltijan edustajan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan edustajan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin ja siinä käytettyihin menetelmiin on kuvattu lyhyesti **taulukoissa 10 ja 11**.

Taulukko 10. Yhteenveto myyntiluvan haltijan edustajan kustannusvaikuttavuusanalyysin rajauksesta.

Arvioinnin rajaus	
Väestö	<p>Aikuispotilaat, jotka sairastavat HER2-positiivista etäpesäkkeistä rintasyöpää ja ovat</p> <ul style="list-style-type: none">• refraktaareja tai resistenttejä trastutsumabi-emtansiinille (T-DM1)• saaneet vähintään kahta aiempaa anti-HER2-pohjaista hoitoa <p>Potilaiden ominaispiirteet mallinnuksen alussa:</p> <ul style="list-style-type: none">• keskimääräinen ikä: 56 vuotta• keskimääräinen paino: 73 kg• keskimääräinen pituus: 160 cm• osuus naisia: 100 %
Arvioitava lääkehoito	Trastutsumabi-derukstekaani
Vertailuhoito	<ul style="list-style-type: none">• Trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoito• Lapatinibin ja solunsalpaajan yhdistelmähoito• Lapatinibin ja trastutsumabin yhdistelmähoito
Lopputulokset	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus (ICER), LYG, QALY

Taulukko 11. Yhteenvedo myyntiluvan haltijan edustajan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	<ul style="list-style-type: none"> Kustannusvaikuttavuusanalyysi (€/LYG) Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveystieteiden maksaja
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model)
Diskonttokorko	3 %
Aikahorisontti	Elinaika (30 vuotta)
Syklin pituus	1 viikko
Trastutsumabi-derukstekaani-hoitoharan ekstrapolointi	DESTINY-Breast01-tutkimuksen perusteella
Vertailuhoitojen ekstrapolointi	Epäsuoran vertailun (MAIC) perusteella
Herkkyysanalyysit	Deterministinen ja probabilistinen herkkyysanalyysi, skenaarioanalyysit

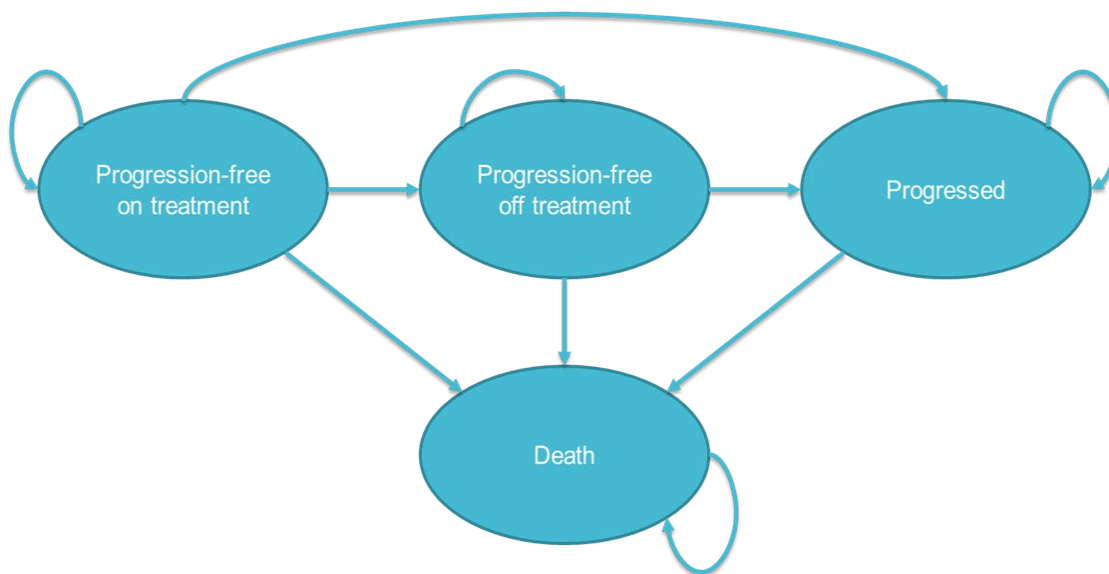
Trastutsumabi-derukstekaani-hoidon kustannusvaikuttavuus on laskettu potilaille, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa anti-HER2-hoitoa ja ovat refraktaareja tai resistenttejä trastutsumabi-emtansiini-hoidolle. Potilaiden ominaispiirteet saatiin pääosin DESTINY-Breast01-tutkimuksesta, mutta potilaiden keskimääräisen painon oletettiin olevan 73 kg toisin kuin tutkimuksessa (62,5 kg).

Kustannusvaikuttavuusanalyysissä vertailuhoitoina olivat trastutsumabin ja solunsalpaajan, lapatinibin ja solunsalpaajan sekä lapatinibin ja trastutsumabin yhdistelmähoitot. Vertailuhoitojen lisäksi myyntiluvan haltijan edustajan kliinisten asiantuntijoiden mukaan pieni osa potilaista, jotka eivät siedä solunsalpaajaa, voisivat saada trastutsumabia yhdessä hormonaalisen hoidon kanssa. Myös trastutsumabi-emtansiinia ja pertutsumabia voidaan antaa kolmannessa hoitolinjassa, mikäli potilas ei ole niitä aiemmin saanut. Kuitenkin lähes kaikki rintasyöpäpotilaat saavat ensimmäisessä tai toisessa hoitolinjassa trastutsumabi-emtansiinia sekä pertutsumabia, jolloin kolmannessa linjassa niitä annetaan vain harvoin.

Myyntiluvan haltijan edustajan mukaan mm. seuraavia solunsalpaajia voidaan käyttää yhdessä lapatinibin ja trastutsumabin kanssa: dosetakseli, paklitakseli, vinorelbiini, gemsitabiini, eribuliini ja kapesitabiini. Valittu solunsalpaaja riippuu siitä, mitä hoitoja potilas on aiemmin saanut sekä siitä, onko potilas saanut hoitoa suun kautta vai laskimoinfuusiona. Myyntiluvan haltijan edustajan kliinisten asiantuntijoiden näkemyksen mukaan solunsalpaajan valinnalla ei ole suurta merkitystä kliiniseen vaikuttavuuteen. Täten solunsalpaajan valinta kustannusvaikuttavuusanalyysissä eritellään ainoastaan, kun lasketaan lääkekustannuksia.

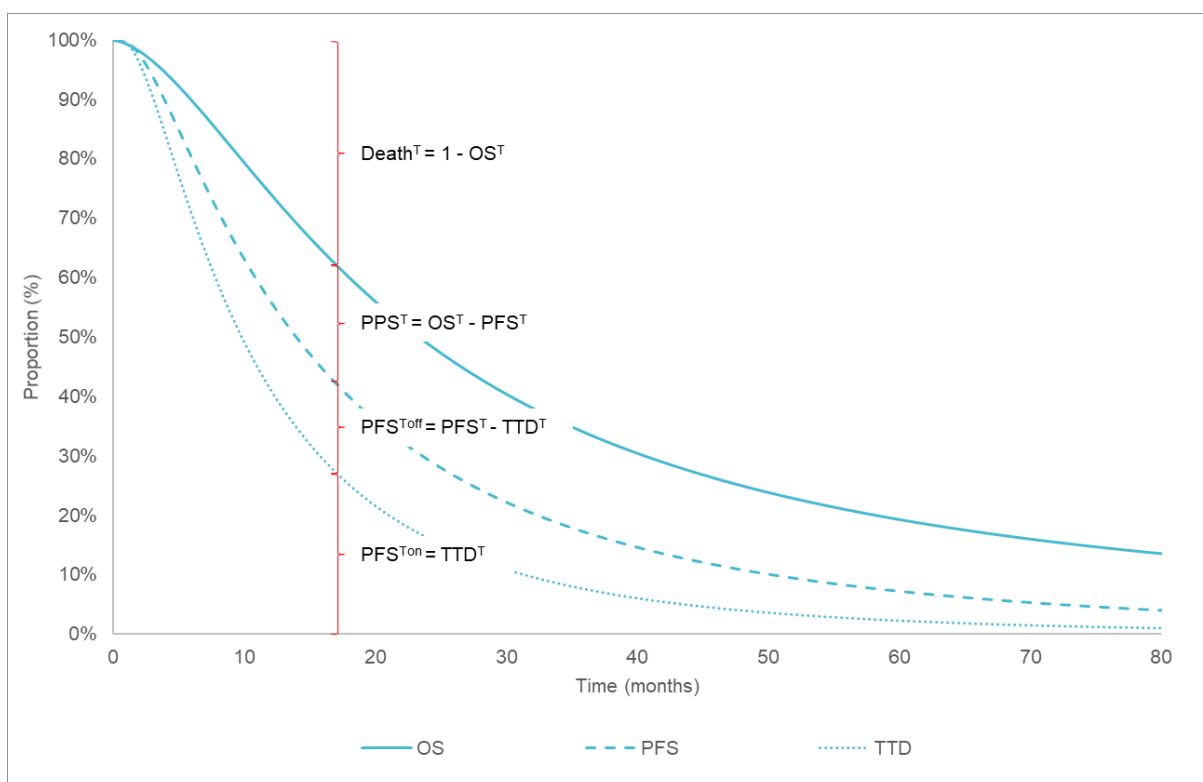
4.1.1. Mallin rakenne

Kuviossa 3 on esitetty myyntiluvan haltijan edustajan näkemys kustannusvaikuttavuusmallin rakenteesta ja siitä, miten potilaat voivat siirtyä mallissa neljän eri tilan välillä. Kaikki potilaat aloittavat tilassa, jossa tauti ei ole edennyt ja potilaat saavat lääkitystä (progression-free on treatment). Tässä tilassa potilaat voivat lopettaa lääkityksen siten, että tauti ei ole vielä edennyt (progression-free off treatment) tai taudin edettyä (progressed).



Kuvio 3. Myyntiluvan haltijan edustajan esitys kustannusvaikuttavuusmallin rakenteesta.

Potilaiden odotettua kokonaiselossaoloaika (OS), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ja hoidon kesto (TTD) mallinnettiin ositetun elinaikamallin (partitioned survival model) avulla (**kuvio 4**). Tätä varten DESTINY-Breast01-tutkimuksesta saatuihin tuloksiin sovitettiin OS-, PFS- ja TTD-käyrät.



Kuvio 4. Myyntiluvan haltijan edustajan esitys ositetun elinaika-analyysin toteutuksesta. **OS:** kokonaiselossaoloaika; **PFS:** elossaoloaika ennen taudin etenemistä, **TTD:** aika hoidon lopettamiseen.

4.1.2. Terveysvaikutukset ja hoidon kesto

Potilaiden osuus mallin eri tiloissa eri ajanhetkinä perustuu trastutsumabi-derukstekaani-hoidon osalta DESTINY-Breast01-tutkimuksen tulosten ekstrapolointiin. Ekstrapolointi toteutettiin sovittamalla tutkimuksen havaintoihin (Kaplan-Meier-käyrät) useita jakaumia, joista valittiin visuaalisen tarkastelun ja tilastollisten kriteerien perusteella paras sovite. Tilastollisina kriteereinä käytettiin Akaiken informaatiokriteeriä (AIC) ja Bayesiläistä informaatiokriteeriä (BIC). Lisäksi jakaumien kliininen uskottavuus arvioitiin suomalaisten kliinisten asiantuntijoiden palautteen perusteella.

DESTINY-Breast01-tutkimus ei sisältänyt vertailuhaaraa, joten vertailuhoitojen osalta terveysvaikutuksiin liittyvät tulokset oli saatava kirjallisuudesta. Myyntiluvan haltijan edustaja toimitti Fimean nähtäväksi järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen ja sen perusteella tehdyn MAIC-vertailun, joita on esitelty tarkemmin **kappaleessa 3.4**.

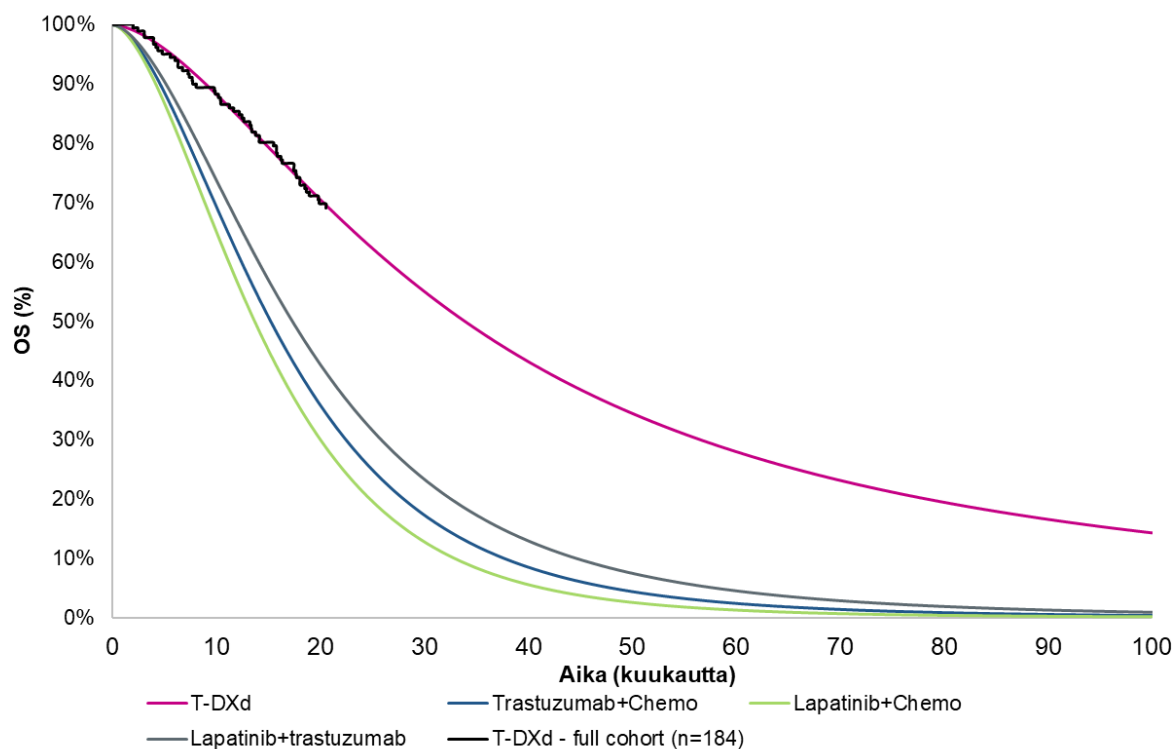
Kokonaiselossaoloaika (OS)

Trastutsumabi-derukstekaani-hoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaikaa koskevat tulokset saatiin DESTINY-Breast01-tutkimuksesta. Sensuroituja potilaita oli 23,8 kuukauden jälkeen ainoastaan 17, mikä näkyy **kuvion 2** Kaplan-Meier-käyrän tasoittumisena tämän ajankohdan jälkeen. Koko seuranta-ajan havaintoihin sovitetuista ekstrapolaatiojakaumista (eksponentti-, Weibull-, log-normaali-, log-logistinen, Gompertz- sekä yleistetty gammajakauma) mikään ei näyttänyt sopivan aineistoon (**liitekuvio 8a**). Koska mikään jakauma ei sopinut 23,8 kuukauden seuranta-ajan Kaplan-Meier-käyrään, testattiin, sopisivatko tilastolliset jakaumat paremmin seuranta-ajan mediaanin (20,5 kuukauden) kohdalta katkaistuun aineistoon, jossa Kaplan-Meier-käyrän tasoittuminen loppupäästä oli otettu pois. Koska tilastolliset jakaumat näyttivät sopivan paremmin, perusanalyysi toteutettiin katkaistuun aineistoon sovitetuilla jakaumilla. Testatuista jakaumista log-logistinen näytti sopivan aineistoon hyvin (**liitekuvio 8b**) ja se oli kliinisten asiantuntijoiden mukaan uskottavin, joten se valikoitui perusanalyysiin. Skenaarioanalyyseissä testattu log-normaalijakauma oli tilastollisesti sopivin ja sitä pidettiin kliinisesti uskottavana, joskin liian optimistisena.

Vertailuhoitojen osalta pitkän aikavälin terveysvaikutukset johdettiin epäsuorasta vertailusta (**kappale 3.4**). Epäsuoran vertailun perusteella muodostettujen OS-tulosten käänteiset hasardisuhteet (1/HR) muodostettiin jokaiselle vertailuhoidolle erikseen olettaen, että hasardisuhteet ovat ajasta riippumattomia (**taulukko 12**). Vertailuhoitoja saavilla on siis 2-3 kertainen riski kuolla verrattuna trastutsumabi-derukstekaania saaviin. Mallissa käytetyt kaikkien hoitovaihtoehtojen OS-ekstrapolaatiokäyrät on esitetty **kuviossa 5**.

Taulukko 12. Kustannusvaikuttavuusmallissa käytetyt epäsuoran vertailun perusteella muodostetut käänteiset OS-hasardisuhteet verrattuna trastutsumabi-derukstekaaniin.

	Trastutsumabi ja solunsalpaaja	Lapatinibi ja solunsalpaaja	Lapatinibi ja trastutsumabi
Käänteinen hasardisuhde (1/HR) OS-tuloksille	2,94	3,45	2,44



Kuvio 5. OS-jakaumat eri hoitovaihtoehtoissa. Trastutsumabi-derukstekaanin Kaplan-Meier-käyrä on DESTINY-Breast01-tutkimuksesta seuranta-ajan mediaaniin (20,5 kk) asti ja käyrään on sovitettu log-logistinen jakauma. Muiden hoitovaihtoehtojen osalta tulokset on estimoitu ajasta riippuvaisten käännteisten hasardisuhteiden avulla.

Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

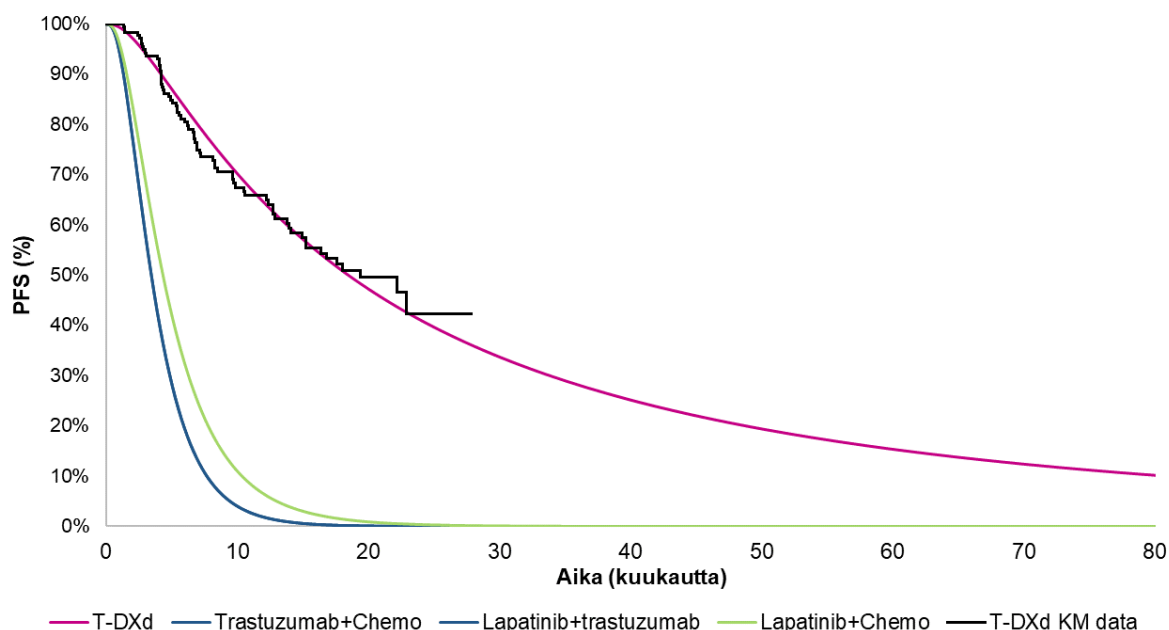
Trastutsumabi-derukstekaanin osalta DESTINY-Breast01-tutkimuksesta saatuihin PFS-tulosten Kaplan-Meier-käyrään sovitettiin erilaisia tilastollisia jakaumia: eksponentti-, Weibull-, log-normaali-, log-logistinen, Gompertz- sekä yleistetty gammajakauma. Kaikki trastutsumabi-derukstekaanihoitoon sovitettuja jakaumia on esitetty **liitekuviossa 8c**. Tilastollisesti sopivimmat jakaumat olivat log-normaali- ja yleistetty gammajakauma. Perusanalyysiin valittiin log-normaalijakauma, sillä sen tuottamat arviot olivat konservatiivisempia (**kuvio 6**).

Muiden hoitovaihtojen osalta pitkän aikavälin terveysvaikutukset johdettiin epäsuorasta vertailusta (**kappale 3.4**). Epäsuoran vertailun perusteella muodostettujen PFS-tulosten käänteiset hasardisuhteet (1/HR) muodostettiin jokaiselle vertailuhoidolle erikseen olettaen, että hasardisuhteet ovat ajasta riippumattomia (**taulukko 13**).

Taulukko 13. Kustannusvaikuttavuusmallissa käytetyt epäsuoran vertailun perusteella muodostetut käänteiset PFS-hasardisuhteet verrattuna trastutsumabi-derukstekaaniin.

	Trastutsumabi ja solunsalpaaja	Lapatinibi ja solunsalpaaja	Lapatinibi ja trastutsumabi
Käänteinen hasardisuhde (1/HR) PFS-tuloksille	9,09	6,25	9,09

Mallissa käytetyt kaikkien hoitovaihtoehtojen PFS-ekstrapolaatiokäyrät on esitetty **kuviossa 6**. Trastutsumabin ja solunsalpaajan sekä lapatinibin ja trastutsumabin yhdistelmähoitojen vaikutusten oletetaan olevan samanlaiset, joten käyrät näkyvät **kuviossa 6** samalla viivalla.

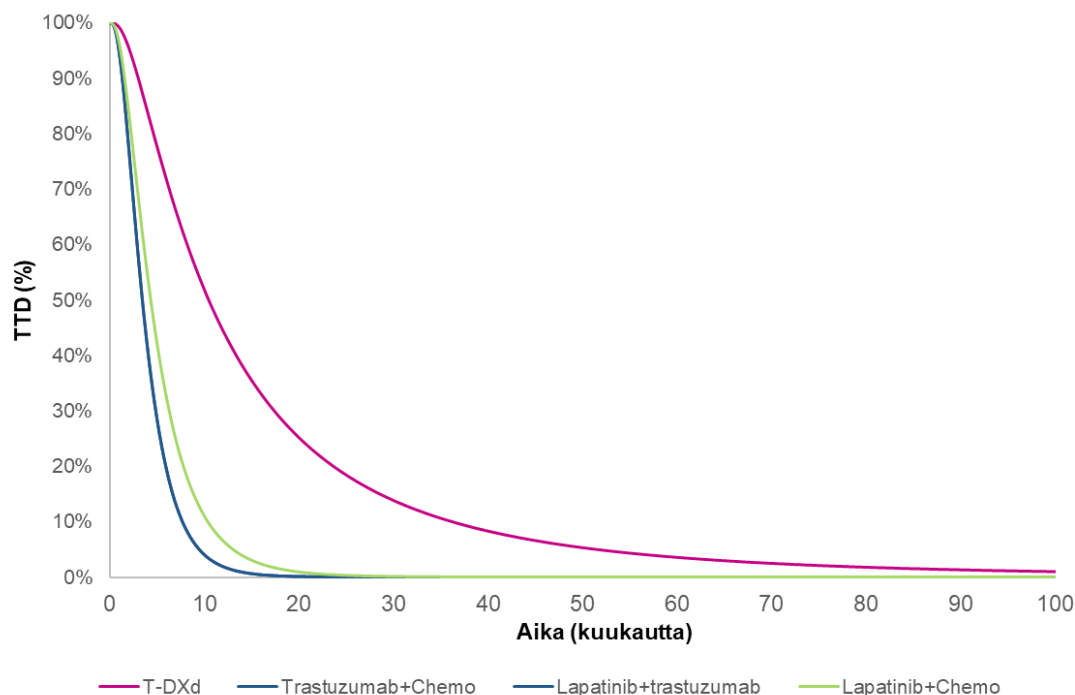


Kuvio 6. PFS-jakaumat eri hoitovaihtoehtoissa. Trastutsumabi-derukstekaaniin Kaplan-Meier-käyrä on DESTINY-Breast01-tutkimuksesta ja käyrään on sovitettu log-normaalijakauma. Muiden hoitovaihtoehtojen osalta tulokset on estimoitu ajasta riippuvaisten käännteisten hasardisuhteiden avulla.

Hoidon kesto

Aika trastutsumabi-derukstekaani-hoidon lopettamiseen (TTD) mallinnettiin DESTINY-Breast01-tutkimuksesta saatujen havaintojen perusteella. Hoidon lopettamiseen liittyvään Kaplan-Meier-käyrään sovitettiin erilaisia tilastollisia jakaumia (**liitekuvio 8d**). Log-normaalijakauma oli tilastollisesti osuvin ja kliinisesti hyväksyttävä, joten se valittiin perusanalyysiin (**kuvio 7**).

Vertailuhoitojen osalta kirjallisuudesta ei ollut saatavilla TTD-aikoihin liittyviä Kaplan-Meier-käyriä, minkä takia ei ollut mahdollista muodostaa hasardisuhteita trastutsumabi-derukstekaani-hoitoon verrattuna. Tämän takia epäsuora vertailu tehtiin PFS-aikojen perusteella ja vertailuhoitojen osalta TTD-ekstrapolaatiot ovat samat kuin PFS-ekstrapolaatiot (**kuviot 6 ja 7**). Vertailuhoitoja saavat potilaat eivät siis voi päätyä mallissa tilaan, jossa tauti ei ole edennyt, mutta potilaat eivät enää saa hoitoa, toisin kuin trastutsumabi-derukstekaani-hoitoa saavat potilaat. Trastutsumabin ja solunsalpaajan sekä lapatinibin ja trastutsumabin yhdistelmähoitojen vaikutusten oletetaan olevan samanlaiset, joten käyrät näkyvät **kuviossa 7** samalla viivalla.



Kuvio 7. TTD-jakaumat eri hoitovaihtoehtoissa. Trastutsumabi-derukstekaanin TTD-käyrä estimoitui DESTINY-Breast01-tutkimuksen Kaplan-Meier-käyrän perusteella. Vertailuhoidoissa TTD-aikoihin liittyvien ekstrapolaatiokäyrien oletettiin olevan samat kuin PFS-ekstrapolaatiokäyrät.

4.1.3. Mallissa huomioidut haittatapahtumat

Haittatapahtumien vaikutus terveyteen liittyvään elämänlaatuun ja kustannuksiin otettiin huomioon mallissa.

Trastutsumabi-derukstekaanin osalta mallissa huomioitiin vähintään asteen 3 haittatapahtumat, joita DESTINY-Breast01-tutkimuksessa ilmeni vähintään 5 %:lla potilaista tai jos haittatapahtuma oli luokiteltu erityisen mielenkiinnon kohteena olevaksi haitaksi (**taulukko 14**). Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haitat olivat sellaisia, jotka kliinisten neuvonantajien ryhmä arvioi tärkeiksi mallin validointivaiheessa sekä DESTINY-Breast01-tutkimuksessa listatut erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haitat (AESI).

Vertailuhoidojen osalta kirjallisuudesta poimitut vähintään asteen 3 haittatapahtumat huomioitiin mallissa (**taulukko 14**). Trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoon liittyvät haittatapahtumat olivat peräisin tutkimuksesta, jossa tutkittiin tukatinibin, trastutsumabin ja kapesitabiinin vaikutuksia (9). Lapatinibin ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoon liittyvät haittatapahtumat taas saatiin tutkimuksesta, jossa tutkittiin neratinibin tai lapatinibin vaikutuksia yhdessä kapesitabiinin kanssa (8). Lapatinibin ja trastutsumabin yhdistelmähoidon haittatapahtumia ei löytynyt kirjallisuudesta, joten ne oletettiin samoiksi, kuin lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmähoidossa.

Taulukko 14. Mallissa huomioidut asteen 3–4 haittatapahtumat.

Haittatapahtuma	Trastutsumabi- derukstekaani (DESTINY- Breast01)	Trastutsumabi+ solunsalpaaja (9)	Lapatinibi+solunsalpaaja / lapatinibi+trastutsumabi (8)
Neutrofiilien määrä vähentynyt	20,65 %	0,00 %	0,00 %
Anemia	15,22 %	0,00 %	3,54 %
Neutropenia	20,11 %	0,00 %	0,00 %
Pahoinvointi	8,70 %	3,05 %	2,89 %
Uupumus ^a	8,15 %	4,06 %	4,82 %
Valkosolujen määrä vähentynyt	5,98 %	0,00 %	0,00 %
Hengenahdistus (dyspnea)	1,63 %	0,00 %	0,00 %
Kuumeinen neutropenia	1,63 %	0,00 %	0,00 %
QT-ajan piteneminen	1,63 %	0,00 %	0,00 %
Interstitiaalinen keuhkosairaus	1,09 %	0,00 %	0,00 %
Ejektiofraktion heikkeneminen	0,54 %	0,00 %	0,00 %
Pneumoniitti	0,54 %	0,00 %	0,00 %
Oksentelu	0,00 %	3,55 %	1,93 %
Ripuli	N/A	8,63 %	12,54 %
Käsi-jalkaoireyhtymä (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)	N/A	9,14 %	11,25 %

^a Fatigue and/or asthenia. **N/A:** tietoa ei saatavilla.

4.1.4. Terveystien liittyvä elämänlaatu

DESTINY-Breast01-tutkimuksen aikana ei kerätty tietoja trastutsumabi-derukstekaaniin vaikutuksista terveyteen liittyvään elämänlaatuun. Mallissa käytetyt utiliteettiarvot saatiin kirjallisuudesta.

Myyntiluvan haltijan edustaja toteutti järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen, jonka tarkoituksena oli löytää tutkimuksia, joissa on tutkittu HER2-positiivista etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavien potilaiden terveyteen liittyvää elämänlaatua kolmannessa tai myöhemmässä hoitolinjassa. Regressiomalli, jossa selittävinä muuttujina olivat potilaan ikä, hoitovaste sekä taudin eteneminen (27) katsottiin antavan sopivimmat estimaatit utiliteettiarvoista. Kirjallisuuskatsauksen mukaan regressiomalli oli useimmin käytetty ja se otti huomioon yksityiskohtaista tietoa etäpesäkkeisen rintasyövän terveydentiloista. Regressiomalli on esitetty **liitteessä 9**. Regressioanalyysin perusteella lasketut utiliteettiarvot

on esitetty **taulukossa 15**. Perusanalyysin utiliteettiarvot on lisäksi sovitettu iän ja ajan mukaan ruotsalaisten aineistojen perusteella (28,29).

Taulukko 15. Mallissa käytetyt regressioanalyysin perusteella lasketut utiliteettiarvot ennen iän ja ajan mukaan sovittamista sekä haittatapahtumien huomioimista (27).

Terveystila	Utiliteettiarvo
Ennen taudin etenemistä	
Trastutsumabi-derukstekaani	0,832
Trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoito	0,806
Lapatinibin ja solunsalpaajan yhdistelmähoito	0,811
Lapatinibin ja trastutsumabin yhdistelmähoito	0,800
Ei lääkehoitoa	0,794
Taudin etenemisen jälkeen	
Ei lääkehoitoa	0,550

Kaikissa terveystiloissa ennen taudin etenemistä otettiin huomioon haittatapahtumista aiheutuneet disutiliteetit yhden kerran ajanhetkenä 0. **Taulukossa 14** on esitetty kaikki mallissa huomioidut haittatapahtumat ja niiden ilmaantuvuus. **Liitetaulukossa 9** on puolestaan esitetty haittatapahtumien disutiliteetit ja niiden kesto.

4.1.5. Resurssien käyttö ja kustannukset

Kustannuksista huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset, taudin seurannasta ja haittatapahtumista aiheutuneet kustannukset sekä terminaalihoidon kustannukset. Kustannukset on esitetty vuoden 2021 hintatasossa.

Lääke- ja annostelukustannukset

Yhdessä trastutsumabi-derukstekaani-pakkauksessa on vaikuttavaa ainetta 100 mg ja sen tukkuhinta on 1 660 €. Suositeltu annos on 5,4 mg/kg laskimoinfuusiona kolmen viikon välein. Keskimääräisen potilaan (73 kg) yhden kerran annos on 394 mg, jolloin yhdellä potilaalla kuluu neljä pullollista trastutsumabi-derukstekaania. Mallissa otettiin huomioon suunnitellun ja toteutuneen annoksen suhde (RDI), joka oli DESTINY-Breast01-tutkimuksessa 0,93. Kun otetaan huomioon keskimääräisen potilaan paino ja RDI, yhden trastutsumabi-derukstekaani-annostelukerran kustannus on 6 188 € (**taulukko 16**).

Myyntiluvan haltijan edustajan klinisten asiantuntijoiden mukaan yleisimmin käytetyt solunsalpaajahoidot ovat vinorelbiini ja kapesitabiini, joten niiden kustannukset otettiin huomioon mallissa. Kaikkien mallissa käytettyjen lääkkeiden kustannukset on esitetty **taulukossa 16**. Sairaalassa annettavien lääkkeiden osalta on käytetty verottomia tukkumyyntihintoja ja avohoitolääkkeiden osalta verottomia vähittäismyyntihintoja. Vertailuhoitojen osalta lääkehukka huomioitiin tapauskohtaisesti.

Taulukko 16. Mallissa käytetyt lääkehoitojen kustannukset yhdellä annostelukerralla.

Hoito	RDI	Annoksen hinta (€)
Trastutsumabi-derukstekaani (i.v.)	0,93 ^a	6 188
Trastutsumabi (i.v.), 1. viikko	0,93 ^b	2 493
Trastutsumabi (i.v.), ≥ 2 viikot	0,93 ^b	1 820
Trastutsumabi (s.c.)	0,93 ^b	1 763
Vinorelbiini (± trastutsumabi) (i.v.)	0,83 ^c	118
Vinorelbiini (± trastutsumabi) (p.o.)	1 ^d	160
Dosetakseli (+ trastutsumabi) (i.v.)	0,91 ^e	48
Eribuliini (i.v.)	0,83 ^c	907
Kapesitabiini (+ trastutsumabi) (p.o.)	0,81 ^f	2
Kapesitabiini (+ lapatinibi) (p.o.)	0,86 ^f	2
Lapatinibi (+ kapesitabiini) (p.o.)	1 ^f	85
Lapatinibi (+ trastutsumabi) (p.o.)	1 ^f	68

^a DESTINY-Breast01 (15); ^b Oletettu samaksi kuin trastutsumabi-derukstekaani; ^c Burstein ym. 2003 (30); ^d Oletettu samaksi kuin lapatinibilla; ^e Lyman ym. 2013 (31); ^f Saura ym. 2020 (8)

Laskimoinfuusiona annosteltavien lääkkeiden annostelukustannuksen oletettiin olevan 160 €⁶ (32). Lisäksi oletettiin, että potilas annostelee ihon alle annosteltavista (s.c.) lääkkeitä itse puolet (50 %) ja puolet annostellaan muiden terveydenhuoltokäyntien yhteydessä. Tällöin yhden ihon alle annosteltavan lääkkeen annostelukustannus on puolet laskimoinfuusion annostelukustannuksesta eli 80 €.

Seurantakustannukset

Taudin seurannasta aiheutuviin kustannuksiin kuului käynti onkologilla tai muulla erikoislääkärillä, verikokeet, ECHO/MUGA-kuvaus ja kardiologin tutkimus, CT-kuvaus sekä sairaanhoitajalla käynti (**taulukko 17**). Tiedot näistä sekä tarvittavien toimenpiteiden yleisyys saatiin aiemmista arvioinneista, minkä lisäksi ne validoitiin suomalaisilla kliinisillä asiantuntijoilla. Käyntien ja tutkimusten yleisyys oletettiin samoiksi ennen taudin etenemistä ja taudin etenemisen jälkeen.

⁶ HUS Palveluhinnasto: Syöpäkeskus, Käyntituotehinnat, Päiväosasto 4/5/6, Uusintakäynti.

Taulukko 17. Seurantaan liittyvien tapahtumien yksikkökustannukset.

	Yleisyys viikossa	Kustannus (€)
Käynti onkologilla tai muulla erikoislääkärillä	0,09	321 ^a
Verikokeet	0,34	20 ^b
ECHO/MUGA-kuvaus, kardiologin tutkimus	0,03	351 ^c
CT-kuvaus	0,09	169 ^d
Käynti sairaanhoitajalla	0,15	53 ^e

^a Syöpätaudit, avohoitokäynnit (33); ^b Oletus; ^c Oletettu samaksi kuin Lannerangan vahvakenttä-MT, €/tutkimus (33); ^d Lannerangan ja ristiluun TT (33); ^e Sairaanhoitajan vastaanottokäynti (33).

Haittatapahtumien kustannukset

Haittatapahtumien kustannukset saatiin Yksikkökustannukset Suomessa 2011 -julkaisusta sekä aiemmasta Fimean arviointiraportista (33,34). Haittatapahtumien yleisyys eri hoitohaaroissa on esitetty **taulukossa 14 (kappale 4.1.3)**. Haittatapahtumien kokonaiskustannukset eri hoitohaaroissa on esitetty **taulukossa 18**.

Taulukko 18. Haittatapahtumien kokonaiskustannukset eri hoitovaihtoehtoissa.

	Trastutsumabi-derukstekaani	Trastutsumabi ja solunsalpaaja	Lapatinibi ja solunsalpaaja	Lapatinibi ja trastutsumabi
Haittatapahtumien kokonaiskustannus	820 €	119 €	181 €	181 €

Seuraavien hoitojen sekä palliatiivisen ja saattohoidon kustannukset

Mallissa oletettiin, että trastutsumabi-derukstekaanin jälkeen ei anneta seuraavia hoitoja, jolloin kustannuksiakaan ei synny. Palliatiivisen ja saattohoidon kustannus 6 245 € saatiin Fimean aiemmasta arviointiraportista, joka käsitteli nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa munuaiskarsinooman hoidossa (34). Kokonaiskustannus on laskettu siten, että palliatiiviseen hoitoon päätyvistä potilaista 20 % saa sairaalahoitoa (14 vrk), 60 % kotisairaalahoitoa (30 vrk) ja 20 % saattohoitoa (21 vrk).

4.2. Myyntiluvan haltijan edustajan esittämät tulokset

4.2.1. Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan edustajan kustannusvaikuttavuusanalyysin diskontattujen tulosten yhteenveto potilaille, jotka sairastavat etäpesäkkeistä rintasyöpää ja saavat kolmannen hoitolinjan hoitoa, on esitetty **taulukossa 19**. Diskonttaamattomat tulokset on esitetty yhteenvetona **liitteessä 10**.

Kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset ovat melko samansuuntaiset riippumatta siitä mihin mallin vaihtoehtoista trastutsumabi-derukstekaania verrataan (**taulukko 19**). Trastutsumabi-derukstekaanin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on välillä 72 000 ja 76 000 €/QALY kun sitä verrataan mihin tahansa vertailuhoitoon. Trastutsumabi-

derukstekaania saavat potilaat näyttävät mallin mukaan elävän 1,8-2 laatupainotettua elinvuotta pidempään kuin muita vertailuhoitoja saavat potilaat.

Taulukko 19. Yhteenveto kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tuloksista. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Trastutsumabi-derukstekaani	4,08	2,87	170 928	-	-	-	-
Trastutsumabi ja solunsalpaaja	1,54	0,93	25 225	2,54	1,94	145 702	75 108
Lapatinibi ja solunsalpaaja	1,36	0,86	25 605	2,72	2,01	145 322	72 389
Lapatinibi ja trastutsumabi	1,79	1,07	33 176	2,30	1,81	137 752	76 227

Kustannuksiin liittyvät tulokset on esitetty tarkemmin **taulukossa 20**. Kaikissa hoitohaaroissa lääkekustannukset muodostavat suurimman osan kokonaiskustannuksista.

Taulukko 20. Kustannusvaikuttavuusanalyysin tarkemmat tulokset kustannusten osalta. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Trastutsumabi-derukstekaani (€)	Trastutsumabi ja solunsalpaaja (€)	Lapatinibi ja solunsalpaaja (€)	Lapatinibi ja trastutsumabi (€)
Lääkekustannukset	145 964	13 008	14 450	20 036
Annostelukustannukset	3 774	515	0	515
Resurssien käyttö	14 928	5 623	4 981	6 529
Haittapähtymät	820	119	181	181
Terminaalihoidon/loppuelämän kustannukset	5 441	5 961	5 993	5 915
Kokonaiskustannukset	170 928	25 225	25 605	33 176

Trastutsumabi-derukstekaani-haarassa laatupainotettuja elinvuosia (QALY) muodostuu ennen taudin etenemistä lähes yhtä paljon, kun potilaat saavat lääkehoitoa verrattuna siihen, kun he eivät saa hoitoa (**taulukko 21**). Muissa hoitohaaroissa QALY:ja ei muodostu ollenkaan ennen taudin etenemistä, kun potilaat eivät saa lääkehoitoa, sillä niissä haaroissa aika hoidon lopettamiseen on sidottu PFS-aikaan eli taudin etenemiseen. Tällöin potilaat eivät edes päädy terveydentilaan, jossa tauti ei ole edennyt eikä lääkehoitoa enää anneta.

Taulukko 21. Kustannusvaikuttavuusanalyysin tarkemmat tulokset terveyteen liittyvän elämänlaadun (QALY:jen) osalta. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Trastutsumabi- derukstekaani	Trastutsumabi ja solunsalpaaja	Lapatinibi ja solunsalpaaja	Lapatinibi ja trastutsumabi
Ennen taudin etenemistä (saa lääkettä)	1,10	0,28	0,37	0,28
Ennen taudin etenemistä (ei saa lääkettä)	0,99	0,00	0,00	0,00
Taudin etenemisen jälkeen	0,79	0,65	0,50	0,79
Yhteensä QALY	2,87	0,93	0,86	1,07

4.2.2. Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltijan edustaja tarkasteli kustannusvaikuttavuusanalyysin parametrivalintoihin ja malliin liittyvää epävarmuutta skenaario- ja herkkyysanalyysillä.

Myyntiluvan haltijan edustajan deterministisessä herkkyysanalyysissä vaihdettiin jokaisen parametrin arvoa 95 % luottamusvälin mukaisesti. Muutokset olivat samansuuntaisia riippumatta siitä mihin vertailuhoitoon trastutsumabi-derukstekaaniin kustannusvaikuttavuutta verrattiin. Eniten vaihtelua ICER:iin aiheutti muutokset epäsuoran vertailun avulla laskettuun OS-hazardisuhteessa, trastutsumabi-derukstekaaniin RDI:ssä, utiliteeteissa ennen taudin etenemistä, kun potilaat saavat trastutsumabi-derukstekaania sekä utiliteeteissa ennen taudin etenemistä, kun potilaat eivät enää saa trastutsumabi-derukstekaania. Tarkemmat tiedot determinististen herkkyysanalyysien tuloksista kunkin vertailuhoidon osalta on esitetty tornado-kuvaajina **liitteessä 11**.

Myyntiluvan haltijan edustajan skenaarioanalyysissä muutettiin päätöksenteon kannalta kriittisten parametrien arvoja. Skenaariot, jotka muuttavat kustannusvaikuttavuussuhdetta ± 10 %, on esitetty **liitteessä 12**. Skenaariossa, jossa käytetään gammajakaumaa kaikissa ekstrapolaatioissa (OS, PFS, TTD), ICER-arvo muuttuu yli 20 %.

Probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset on raportoitu kuvioiden avulla **liitteessä 13**. Parametreihin liittyvää epävarmuutta nähdään vertailuhoidojen osalta etenkin QALY-arvoissa, mutta trastutsumabi-derukstekaaniin osalta epävarmuus liittyy sekä kustannuksiin että QALY-arvoihin (**liitekuvio 13a**). Analyysiin pohjautuvat kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrät on esitetty **liitekuviossa 13b**.

4.3. Fimean arvio myyntiluvan haltijan edustajan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Kokonaiselossaoloajan suhteen DESTINY-Breast01-tutkimuksen aineisto on toistaiseksi epäkypsää tutkimuksen seuranta-ajan mediaanin ollessa 20,5 kuukautta viimeisimmän analyysin ajankohtana. Myyntiluvan haltijan edustaja päätyy aineiston epäkypsyydestä johtuen esittämään perusanalyysinsä niin, että trastutsumabi-derukstekaaniin OS-ekstrapolaatiot pohjautuvat niin sanottuun katkaistuun aineistoon. Katkaistussa aineistossa

jätetään tilastollisia sovitteita tehtäessä pois Kaplan-Meier-käyrän seuranta-ajan mediaanin ylittävä osa, joka rakentuu pienen potilasmäärän havainnoista. Mainitulla käyrän loppuosalla valtaosa potilaista sensuroituu pois, mutta myös tapahtumia (= kuolema) havaitaan. Tällöin Kaplan-Meier-käyrä kääntyy aiempaa jyrkemmin laskevaksi, mutta tulos perustuu pienen potilasjoukon havaintoihin. Vastaavaa katkaisua ei tehty PFS- eikä TTD-ekstrapolaatioiden yhteydessä.

OS-ekstrapolaatioita varten aineistoon sovitetaan eri standardijakaumiin pohjautuvat parametriset mallit. Tuloksissa on huomattavaa vaihtelua eri jakaumiin pohjautuvien mallien välillä, jolloin oikean elinaikamallin valinta on sen vuoksi kriittistä realistisen elinaikatuloksen saamiseksi ja sitä kautta trastutsumabi-derukstekaani-hoidon taloudellisen arvon arvioimiseksi. Myyntiluvan haltijan edustajan perusanalyysissä katkaistuun aineistoon sovitetussa log-logistisen mallin ekstrapolaatiossa mediaanielinajaksi muodostuu noin 34 kk, mikä on koko aineistoon pohjautuvaa Kaplan-Meier-estimaattia (noin 25 kk) jossakin määrin suurempi.

Vertailuhoitojen osalta sekä OS- että PFS-tulokset muodostetaan **kappaleessa 3.4** kuvatun MAIC:n hasardisuhteilla trastutsumabi-derukstekaanin ekstrapoloituista tuloksista. On myös huomionarvoista, että NICE:n esitetystä mallissa OS-tulosten vertailu suoritetaan eri tavalla kuin Fimealle toimitetussa mallissa. Perusteluksi NICE:lle toimitetulle mallille mainitaan, että MAIC:iin perustuvien hasardisuhteiden soveltaminen vertailussa voi johtaa kliinisestä näkökulmasta epäuskottaviin tuloksiin (35).

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan yksihaaraisen tutkimusasetelman pohjalta mallinnettua elinaikahyötyä voidaan pitää erittäin optimistisena arviona ottaen huomioon ko. potilaspopulaation aikaisemmin saamat hoidot ja aikaisemmilla hoitolinjoilla saavutetut hyödyt tautivapaassa elinajassa ja kokonaiselinajassa, jotka yleensä mitataan kuukausissa, ei vuosissa. Aiemmissa hoitolinjoissa käytettyjen anti-HER2 pohjaisten hoitojen elinaikahyöty tehdyissä kliinisissä pivotaalitutkimuksissa on ollut 15,7 kk, 8,5 kk ja 5,8 kk pertutsumabille, trastutsumabille ja trastutsumabi-emtansiinille kontrolloihaaraan verrattuna (36–38). Yleisesti ottaen myöhempään hoitolinjaan siirryttäessä hoidolla saavutettavissa oleva hyöty tavallisesti vähenee ja vasteen kesto lyhenee. Tätä taustaa vasten myyntiluvan haltijan edustajan mallinnukseen perustuvaa arviota 2,3–2,7 vuoden elinaikahyödystä voidaan pitää varsin epätodennäköisenä.

Fimea ei tietojen puuttumisen vuoksi voi esittää perusanalyysiä, jota se kiistatta pitäisi myyntiluvan haltijan edustajan esittämää perusanalyysiä todennäköisempänä. Kuitenkin Fimea muistuttaa, että myyntiluvan haltijan edustajan analyysi sisältää erittäin suurta epävarmuutta, jonka vuoksi Fimea esittää tälle vaihtoehtoisia skenaarioanalyyskejä. Eräissä näistä analyysistä käy niin, että osa potilaista kuolisi mallissa suoraan ilman taudin etenemistä, eli ekstrapoloitu PFS-käyrä ylittää loppuosaltaan OS-käyrän. Tämä muuttaisi osaltaan myös trastutsumabi-derukstekaanilla taudin etenemisen jälkeen saavutettavaa elinaikaa suhteessa vertailuhoitoihin. Myyntiluvan haltijan edustaja olettaa, että elinajan taudin etenemisen jälkeen tulisi olla suunnilleen sama hoidosta riippumatta. Edellä mainittu kertoo osaltaan siitä, että kaikki asetetut reunaehdot täyttävän ositetun elinaikamallin rakentaminen on tässä tapauksessa haastavaa.

Fimea esittää skenaarioanalyysinä vaihtoehtoihin parametrijakaumiin pohjautuviin ekstrapolaatioihin perustuvat tulokset, jotka on toteutettu myyntiluvan haltijan edustajan Excel-mallilla. Jos esimerkiksi osoittautuukin, että kokonaiselinajan Kaplan-Meier-käyrä seuranta-ajan pidentyessä todella kääntyy jyrkemmin laskevaksi, saattaa Gomperz-jakaumaan pohjautuva malli olla perusanalyysin log-logistista mallia osuvampi vaihtoehto OS-ekstrapolaation toteuttamiseen. Saatavilla olevat DESTINY-Breast01-tutkimuksen OS- ja

PFS-käyrien muodot ja suhde toisiinsa on kuitenkin sen kaltainen, ettei ositettu elinaikamalli tässä muodossa täysin tue vaihtoehtoisia ekstrapolaatioita. Täydellä OS-aineistolla ekstrapolaatiot johtavat edellä kuvattuun epäjohdonmukaiseen lopputulokseen. Mallinnuksen muokkaaminen tältä osin ei ratkaise ongelmaa yksiselitteisesti.

Myyntiluvan haltijan edustajan perusanalyysissä trastutsumabi-derukstekaani-hoidon kesto määräytyy niin sanotun TTD-käyrän perusteella, sillä tutkimuksessa hoidon keston mediaani poikkesi estimoidusta PFS-mediaanista. Valmisteyhteenvedon mukaan hoidon kesto määräytyy kuitenkin taudin etenemisen tai haittojen ilmenemisen perusteella ja mallissa myös vertailuhoidojen kesto mallinnetaan PFS-tuloksen nojalla. Trastutsumabi-derukstekaani TTD-käyrä on huomattavasti PFS-käyrää alempana, jolloin hoidon kesto ja sitä kautta kustannukset trastutsumabi-derukstekaani-hoidosta jäävät alhaisemmiksi verrattuna PFS:ään saakka hoitamiseen. Fimea esittää skenaarioanalyysinä tilanteen, jossa TTD muutetaan PFS:ää vastaavaksi. Tämä skenaario ei ole täysin todenmukainen, koska osa potilaista varmasti keskeyttää hoidon haittojen tai muiden syiden vuoksi jo ennen taudin etenemistä. Skenaario kuitenkin kertoo hoidon keston vaikutuksesta kustannuksiin ja sitä kautta kustannusvaikuttavuustulokseen tapauksessa, jossa hoidon kesto syystä tai toisesta olisi tutkimuksessa havaittua pidempi. Tutkimuksessa potilaiden oli mahdollista saada jatkohoitoja myös ennen taudin etenemistä mutta näiden hoitojen kustannuksia ei ollut huomioitu mallinnuksessa. Esitetty skenaario ottaa epäsuorasti huomioon myös tämän mahdollisuuden.

Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetään potilaan painona 73 kg poiketen DESTINY-Breast01-tutkimuksen keskiarvosta, joka on 62,5 kg. Painojen ero ei vaikuta trastutsumabi-derukstekaani-kustannuksiin, kun lääkehukka huomioidaan, mutta sillä on hyvin pieni vaikutus vertailuhoidojen kustannuksiin.

Mallinnuksessa käytetään hoidosta riippuen useita eri utiliteettiarvoja kuvaamaan samaa tautitilaa. Käytännössä eri utiliteettiarvojen selittävänä tekijänä on kirjallisuuteen perustuva hoitovaste. Epäselväksi jää kuinka hyvin erilaiset utiliteettiarvot kuvastavat esimerkiksi elämänlaatua trastutsumabi-derukstekaani-hoidossa ja siinä tilanteessa, kun hoitoa ei enää jatketa vaikka tauti ei ole vielä edennyt.

4.4. Fimean skenaarioanalyysit

Fimean skenaarioanalyysit tehtiin myyntiluvan haltijan edustajan toimittaman Excel-sovelluksen avulla siten, että mallissa muutettiin joitakin parametreja ja oletuksia. Skenaarioanalyysissä keskityttiin esittämään tuloksia perustuen eri lailla mallinnettuihin hoidon vaikutuksiin. Nämä muutokset on koottu **taulukkoon 22**. Perustelut muutoksille on kirjattu **lukuun 4.3**. Muilta osin Fimean skenaarioanalyysien ja myyntiluvan haltijan edustajan perusanalyysin menetelmät ovat samanlaiset.

Taulukko 22. Fimean skenaarioanalyysissä ja myyntiluvan haltijan edustajan perusanalyysissä käytettyjen taustaoletusten erot.

Muutoksen kohde	Myyntiluvan haltijan edustajan perusanalyysi	Fimean skenaarioanalyysi
1. Hoito taudin etenemiseen	Erikseen mallinnettu TTD-jakauma trastutsumabi-derukstekaani-hoidolle	Trastutsumabi-derukstekaanin TTD-jakauma pakotettu vastaamaan mallinnettua PFS-jakaumaa
2. Sensuroimaton OS-aineisto	20,5 kuukauden kohdalta katkaistu OS-aineisto: Log-logistinen jakauma	OS-aineiston käyttö koko seuranta-ajalta: Gompertz-jakauma
3. HR-tietojen taustalle valitut tutkimukset	<ul style="list-style-type: none"> Trastutsumabi ja solunsalpaaja: meta-analyysi Rugo 2019 ja Murthy 2020 Lapatinibi ja trastutsumabi: Blackwell 2012 	<ul style="list-style-type: none"> Trastutsumabi ja solunsalpaaja: Murthy 2020 Lapatinibi ja trastutsumabi: Gavilá 2019

4.4.1. Fimean skenaarioanalyysien tulokset

Fimean skenaarioanalyysien tulokset ja ICER-arvon muutokset suhteessa myyntiluvan haltijan edustajan perusanalyysiin on esitetty **taulukossa 23**.

Ensimmäinen skenaario, jossa trastutsumabi-derukstekaania käytettäisiin valmisteyhteenvedon mukaisesti ja potilaita hoidettaisiin taudin etenemiseen asti, vaikuttaa erityisesti trastutsumabi-derukstekaanin kustannuksiin ja joiltakin osin myös tällä hoidolla saavutettaviin QALY-hyötyihin. Lopputuloksena trastutsumabi-derukstekaanin ICER verrattuna vertailuhoitoihin lähes kaksinkertaistuu myyntiluvan haltijan edustajan esittämään perusanalyysiin verrattaessa.

Toinen skenaario, jossa kokonaiselossaoloajan mallinnuksessa hyödynnetään kaikkea kertynyttä tietoa ja ekstrapolaatiossa Gompertz-jakaumaa, vaikuttaa kaikkien hoitovaihtoehtojen kustannuksiin ja elinaikahyötyihin laskevasti. Lopputuloksena trastutsumabi-derukstekaanin ICER verrattuna vertailuhoitoihin yli kaksinkertaistuu. Tässä skenaariossa ei muutettu PFS-ekstrapolaatiota, joten tietystä ajanhetkestä eteenpäin malli olettaa potilaiden kuolevan suoraan ilman mahdollisuutta taudin etenemiseen. Mikäli samassa skenaariossa olisi muokattu taudin etenemisen ekstrapolaatiota sopimaan OS-mallinnukseen olisi tämä laskenut QALY-hyötyjä esitettyä skenaariota enemmän.

Kolmannessa skenaariossa vertailuhoitojen vaikutusten pohjana olevien tutkimusten valinnassa tehdyt muutokset vaikuttavat näiden hoitomuotojen osalta sekä saavutettaviin hyötyihin että hoidon kustannuksiin. Lopputuloksena trastutsumabi-derukstekaanin ICER verrattuna vertailuhoitoihin kasvaa noin 20–30 %.

Trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoidon osalta oli perusanalyysissä käytetyssä meta-analyysissä painotettu enemmän epäsuoraa vertailua suhteessa Rugo 2019 -tutkimukseen (19). Tämän takia skenaariossa käytetty Murthy ym. 2020 -tutkimus (9) toi paremmin esiin tutkimuksen osalta tehtävän valinnan merkityksen mallinnuksen lopputuloksiin. Lapatinibin ja trastutsumabin yhdistelmähoidon osalta käytettiin malliin valmiiksi rakennettua Gavilá ym. 2019 -tutkimusta (24).

Taulukko 23. Yhteenveto Fimean skenaarioanalyysien ja myyntiluvan haltijan edustajan perusanalyysin tuloksista. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY (muutos %)
Myyntiluvan haltijan perusanalyysi							
Trastutsumabi-derukstekaani	4,08	2,87	170 928	-	-	-	-
Trastutsumabi ja solunsalpaaja	1,54	0,93	25 225	2,54	1,94	145 702	75 108
Lapatinibi ja solunsalpaaja	1,36	0,86	25 605	2,72	2,01	145 322	72 389
Lapatinibi ja trastutsumabi	1,79	1,07	33 176	2,30	1,81	137 752	76 227
1. Hoito taudin etenemiseen							
Trastutsumabi-derukstekaani	4,08	2,92	311 582	-	-	-	-
Trastutsumabi ja solunsalpaaja	1,54	0,93	25 225	2,54	1,99	286 357	144 113 (+ 92 %)
Lapatinibi ja solunsalpaaja	1,36	0,86	25 605	2,72	2,05	285 977	139 184 (+ 92 %)
Lapatinibi ja trastutsumabi	1,79	1,07	33 176	2,30	1,85	278 406	150 144 (+ 97 %)
2. Sensuroimaton OS-data							
Trastutsumabi-derukstekaani	2,13	1,63	151 215	-	-	-	-
Trastutsumabi ja solunsalpaaja	1,30	0,80	24 403	0,82	0,83	126 813	152 895 (+ 104 %)
Lapatinibi ja solunsalpaaja	1,20	0,77	25 014	0,93	0,86	126 201	146 933 (+ 103 %)
Lapatinibi ja trastutsumabi	1,43	0,87	31 940	0,69	0,76	119 275	146 933 (+ 103 %)
3. HR tietojen taustalle valitut tutkimukset							
Trastutsumabi-derukstekaani	4,08	2,87	170 928	-	-	-	-
Trastutsumabi ja solunsalpaaja	2,15	1,25	25 805	1,93	1,62	145 123	89 640 (+ 19 %)
Lapatinibi ja solunsalpaaja	1,36	0,86	25 605	2,72	2,01	145 322	72 389
Lapatinibi ja trastutsumabi	2,72	1,60	44 556	1,36	1,27	126 372	99 628 (+ 31 %)

4.5. Pohdinta

Kustannusvaikuttavuus pohjautuu epävarmoihin oletuksiin elossaoloajasta

Trastutsumabi-derukstekaanin kustannusvaikuttavuusanalyysin lopputulokseen vaikuttaa kaikkein olennaisimmin potilaiden arvioitu elossaoloaika trastutsumabi-derukstekaanihoidolla suhteessa vertailuhoitoihin. Myyntiluvan haltijan edustajan perusanalyysissä trastutsumabi-derukstekaanihoidon arvioidaan tuottavan 4,1 lisäelinvuotta ja vertailuhoitojen puolestaan 1,4–1,8 lisäelinvuotta, mikä johtaisi 2,3–2,7 vuoden elinaikahyötyyn trastutsumabi-derukstekaanihoidolla. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan arvioitua elinaikahyötyä voidaan pitää erittäin optimistisena arviona ottaen huomioon ko. potilaspopulaation aikaisemmin saamat hoidot ja aikaisemmilla hoitolinjoilla saavutetut hyödyt tautivapaassa elinajassa ja kokonaiselinajassa.

Saavutettavaa elinaikahyötyä mallissa arvioidaan niin, että trastutsumabi-derukstekaanin OS-ekstrapolaatiot pohjautuvat niin sanottuun katkaistuun aineistoon. Vertailu muihin hoitoihin tehdään epäsuoralla vertailulla, jossa toisin kuin OS-ekstrapolaatioissa, trastutsumabi-derukstekaanin osalta käytetään DESTINY-Breast01-tutkimuksen katkaisematonta OS-aineistoa.

OS- ja PFS-tietojen osalta epäkypsän aineiston ja MAIC:ssa pienentyneiden otoskokojen sekä suoran vertailun puuttumisen vuoksi mallinnuksen ekstrapolaatioita voidaan pitää hyvin epävarmoina ja kustannusvaikuttavuusanalyysin tulosta (ICER 72 000–76 000 €/QALY vertailtavasta hoidosta riippuen) parhaimmillaankin ainoastaan suuntaa-antavana.

Fimean toteuttamat skenaarioanalyysit

Fimea ei tietojen puuttumisen vuoksi voi esittää perusanalyysiä, jota se kiistatta pitäisi myyntiluvan haltijan edustajan esittämää perusanalyysiä todennäköisempänä. Kuitenkin Fimea muistuttaa, että myyntiluvan haltijan edustajan analyysi sisältää erittäin suurta epävarmuutta, jonka vuoksi Fimea esittää tälle vaihtoehtoisia skenaarioanalyysijä.

Mikäli kokonaiselinajan mallinnuksessa hyödynnetään katkaisematonta OS-aineistoa tai trastutsumabi-derukstekaanihoidon kesto mallinnetaan PFS-tuloksen nojalla ICER kaksinkertaistuu. Näissä skenaarioissa ICER-arvot ovat 139 000–153 000 €/QALY vertailtavasta hoidosta riippuen.

Sekä myyntiluvan haltijan edustajan analyysit että Fimean skenaarioanalyysit on laadittu trastutsumabi-derukstekaanin listahinnalla. Tulokset kustannusvaikuttavuuden suhteen muuttuvat, mikäli hintaa muutetaan esimerkiksi huomioimalla mahdollinen alennus trastutsumabi-derukstekaanin hinnassa.

5. Kustannukset ja budjettivaikutus

Budjettivaikutuksen arviointi perustuu myyntiluvan haltijan edustajan Fimealle toimittamaan budjettivaikutusmalliin, jossa trastutsumabi-derukstekaanin käytön kustannuksia on verrattu kustannusvaikuttavuusmallissa mukana olleisiin vertailuhoitoihin: trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoito, lapatinibin ja solunsalpaajan yhdistelmähoito sekä lapatinibin ja trastutsumabin yhdistelmähoito.

Arvioitavan budjettivaikutusmallin lisäksi Fimean arviointiryhmä toteutti yksinkertaistetun potilaskohtaisten kustannusten laskennan arvioitavalle lääkehoidolle ja kaikille **taulukossa 1** esitetyille hoitovaihtoehdoille 3 viikon hoitosyklein.

5.1. Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan edustaja toimitti Fimean käyttöön budjettivaikutuslaskelman, jossa oli arvioitu trastutsumabi-derukstekaanin budjettivaikutus viidelle vuodelle (vuodet 2021-2025). Laskelmassa oli huomioitu ainoastaan suorat lääkekustannukset terveydenhuollon maksajan näkökulmasta.

Yhden hoitosyklin potilaskohtaiset kustannukset trastutsumabi-derukstekaanille laskettiin 73 kg painoiselle esimerkkipotilaalle. Vastaavasti kuin kustannusvaikuttavuusmallinnuksessa, kerta-annoksen kustannuksen laskemisessa huomioitiin ensin annostelusta johtuva lääkehukka ja tämän kustannus painotettiin tutkimuksessa havaitulla suunnitellun ja toteutuneen annoksen suhteella. Kokonaiskustannusten laskemiseksi syklikohtainen kustannus muutettiin ensin kertoimella kuukausikustannukseksi, joka kerrottiin hoidon keskimääräisellä kestolla.

Vertailuhoitojen kokonaiskustannukset perustuivat kustannusvaikuttavuusmallissa laskettuun hoidon keston. Budjettivaikutusta arvioitaessa käytettiin näiden vertailuhoitojen kustannusten keskiarvoa. Laskelmassa ei ollut mukana kaikkia **taulukossa 1** määriteltyjä vertailuhoitoja.

Yhteenveto budjettivaikutusmallissa käytetyistä lääkehoidon kustannuksista on esitetty **taulukossa 24**.

Taulukko 24. Arvioinnissa mukana olevat hoitovaihtoehdot ja niiden lääkekustannukset budjettivaikuttavuusmallinnuksessa.

Lääkehoito	Lääkekustannukset
Trastutsumabi-derukstekaani	117 717 €
Vertailuhoitojen keskiarvo	14 804 €
Trastutsumabi+vinorelbiini	12 141 €
Lapatinibi+kapesitabiini	14 418 €
Lapatinibi+trastutsumabi	17 851 €

5.2. Potilasmäärä

Myyntiluvan haltijan edustaja oli arvioinut trastutsumabi-derukstekaanilla potentiaalisesti hoidettavien potilaiden määrää kirjallisuuden, ruotsalaisten rekisterien sekä

asiantuntijalausuntojen avulla. Arvion perusteella Suomessa levinneeseen HER2-positiiviseen rintasyöpään kolmannen linjan hoitoa saisi 104 potilasta ja neljännen linjan hoitoa 73 potilasta. Myyntiluvan haltijan edustajan arvion mukaan heistä trastutsumabi-derukstekaani hoidolle soveltuvia potilaita olisi yhteensä 74 (**taulukko 25**).

Taulukko 25. Myyntiluvan haltijan edustajan esittämä potilasmääräarvio trastutsumabi-derukstekaani-hoidolle soveltuvista potilaista.

	Potilasmäärä	Arvio (lähde)
Rintasyövän ilmaantuvuus	4967	(39)
HER2-positiiviset	633	12,8 % (4,40)
Levinnyt tauti	142	22,5 % (40–42)
3. linjan hoito	104	73,0 % (40,43)
<i>Trastutsumabi-derukstekaani-hoitoon soveltuvat</i>	66	63,5 % (40,44)
4. linjan hoito	73	51,3 % (40,43)
<i>Trastutsumabi-derukstekaani-hoitoon soveltuvat</i>	8	11,3 % (40,44)
Yhteensä	74	-

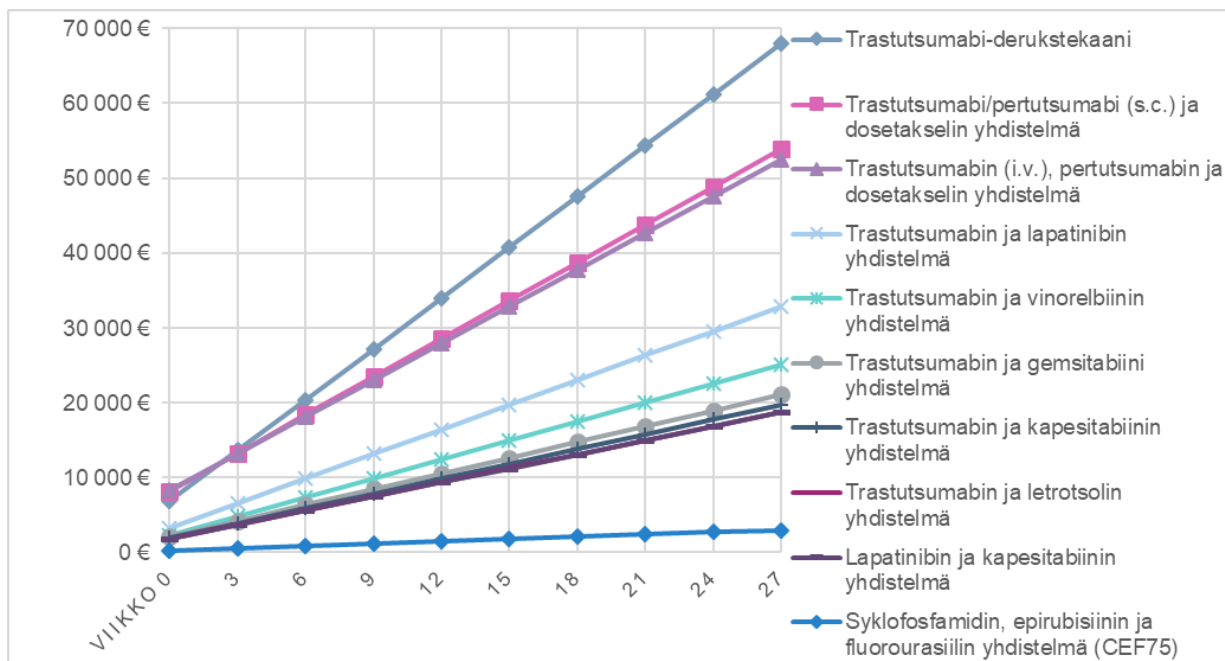
5.3. Potilaskohtaiset kustannukset

Mahdollistaakseen vertailun kaikkien **taulukossa 1** määriteltyjen vertailuhoitojen kesken, Fimean arviointiryhmä toteutti yksinkertaistetun potilaskohtaisen kustannuslaskelman. Yhden potilaan kumulatiiviset lääke- ja annostelukustannukset on esitetty **kuviossa 8**.

Kustannukset laskettiin kolmen viikon hoitosyklille esimerkkipotilaalle, jonka pituus on 162,8 cm, paino 73 kg ja ihon pinta-ala 1,82 m². Pituus- ja painotiedot ovat FinTerveys 2017 -tutkimuksen mukaisia vähintään 30-vuotiaiden naisten keskimääräisiä mittoja (45), joista ihon pinta-ala on laskettu Mostellerin (46) kaavalla.

Lääkekustannusten laskennassa hyödynnettiin 1.5.2021 voimassa olleita hintoja. Laskimoon tai ihon alle annosteltavien valmisteiden osalta käytettiin tukkuhintoja ja lääkehukka huomioitiin annostelussa. Annostelun kustannus oletettiin olevan 160 €⁷. Oraalisesti annosteltavien valmisteiden osalta käytettiin verottomia vähittäismyyntihintoja, eikä lääkehukkaa huomioitu. Vertailuhoitona pidettävä tukatinibin, trastutsumabin ja kapesitabiinin yhdistelmän kustannuksia ei ole esitetty, koska tukatinibi ei ole toistaiseksi kaupan Suomessa.

⁷ HUS Palveluhinnasto: Syöpäkeskus, Käyntituotehinnat, Päiväosasto 4/5/6, Uusintakäynti.



Kuvio 8. Yhden potilaan kumulatiiviset lääke- ja annostelukustannukset kolmen viikon hoitosyklin levinneen HER2-positiivisen rintasyövän kolmannessa hoitolinjassa. Hoidon kestoa ei ole huomioitu.

5.4. Budjettivaikutus

Myyntiluvan haltijan edustajan näkemys budjettivaikutuksesta viiden vuoden ajalle on esitetty **taulukossa** 26. Budjettivaikutuksen laskemisessa myyntiluvan haltijan edustaja huomioi esittämänsä potilasmäärän, suorat lääkekustannukset sekä arvioidun vuotuisen markkinaosuuden trastutsumabi-derukstekaanille.

Taulukko 26. Myyntiluvan haltijan edustajan budjettianalyysi viiden vuoden ajalle 74 potilaalle.

	2021	2022	2023	2024	2025
Trastutsumabi-derukstekaani	██████	██████	██████	██████	██████
Vertailuhoidot	██████	██████	██████	██████	██████
Vertailuhoidot, jos trastutsumabi-derukstekaania ei käytetä	██████	██████	██████	██████	██████
Budjettivaikutus	764 305	6 496 596	6 878 749	6 878 749	6 878 749

5.5. Pohdinta

Potilasmäärä

Myyntiluvan haltijan edustajan arvioima potilasmäärä vaikuttaisi olevan pitkällä aikavälillä oikeaa suuruusluokkaa. Kuitenkin ensimmäisien vuosien osalta trastutsumabi-derukstekaani-hoitoon soveltuvien potilaiden kokonaismäärä, 74 potilasta, on todennäköisesti aliarvio. Koska tätä hoitovaihtoehtoa ei ole ollut aiemmin saatavilla, on neljännessä ja myöhemmissä linjoissa ensimmäisinä vuosina todennäköisesti suhteessa enemmän hoitoon soveltuvia potilaita.

Budjettivaikutus ja sen epävarmuus

Myyntiluvan haltijan edustajan esittämä vuotuinen budjettivaikutus vuosille 2023-2025 on 6,9 miljoonaa euroa. Trastutsumabi-derukstekaaniin osalta laskettiin suorat lääkekustannukset huomioiden tutkimuksessa havaittu suunnitellun ja toteutuneen annoksen suhde sekä viimeisin tieto hoidon keskimääräisestä kestosta. Vertailuhoidojen kustannusten laskentaa ei ole tarkemmin avattu eikä laskennassa käytettyä hoidon kestoa tiedetä.

Budjettivaikutusmallissa kaikkien hoitovaihtoehtojen lääkekustannukset mallinnetulta hoitoajalta ovat pienemmät kuin kustannusvaikuttavuusmallissa mallinnetut diskonttaamattomat suorat lääkekustannukset. Vertailuhoidojen osalta ero on 1–12 % vertailuhoidosta riippuen. Trastutsumabi-derukstekaani-hoidon potilaskohtaiset lääkekustannukset ovat budjettivaikutusmallissa 23 % pienemmät kuin kustannusvaikuttavuusmallissa. Myyntiluvan haltijan edustajan budjettivaikutusmalli ja kustannusvaikuttavuusmalli eivät tältä osin vastaa toisiaan. Mikäli budjettivaikutus olisi laskettu suoraan kustannusvaikuttavuusmallissa mallinnettujen suorien lääkekustannusten pohjalta muuttamatta muita oletuksia, trastutsumabi-derukstekaaniin vuotuinen budjettivaikutus nousisi 9,2 miljoonaan euroon.

Kustannukset suhteessa muihin hoitovaihtoehtoihin

Fimean esittämät potilaskohtaiset kustannukset auttavat kuvastamaan hoitomuotojen välistä kustannuseroa. Trastutsumabi-derukstekaaniin kustannukset ovat listahinnoin muita levinneen HER2-positiivisen rintasyövän hoitoja kalliimmat potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta anti-HER2-pohjaista hoitoa. Käytössä ei ole vertailevia tutkimuksia trastutsumabi-derukstekaaniin tehosta suhteessa vertailuhoidoihin, eikä potilaskohtaisissa kustannuksissa ole huomioitu mahdollisia eroja hoitajaksojen pituuksissa.

6. Johtopäätökset

Trastutsumabi-derukstekaani on tarkoitettu levinneen HER2-positiivinen rintasyövän hoitoon potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta anti-HER2-pohjaista hoitoa.

Keskeinen rajoite trastutsumabi-derukstekaani-hoidon vaikutusten arvioinnissa on se, että tutkimusnäyttö perustuu vain yhteen yksihaaraiseen faasin II DESTINY-Breast01-tutkimukseen. Vertailuhaaran puute heikentää tulosten hyödynnettävyyttä.

DESTINY-Breast01-tutkimuksessa havaitut hoitovasteosuudet vaikuttavat korkeammilta kuin aiemmissa tutkimuksissa on saavutettu. Jää kuitenkin epäselväksi, kuinka havaitut hoitovasteosuudet todellisuudessa vaikuttavat saavutettaviin OS- ja PFS-hyötyihin.

Epäsuorassa vertailussa trastutsumabi-derukstekaaniin vaikutus hoidon lopputuloksiin näyttää olevan parempi kuin vertailussa mukana olleilla nykyisillä hoidoilla. Vertailuhaaran puute DESTINY-Breast01-tutkimuksessa hankaloittaa tulosten vertailua ja hoitovaikutuksen tarkkaa suuruutta on mahdoton arvioida.

DESTINY-Breast01-tutkimuksen alaryhmäanalyysien tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin tietty potilasryhmä hyötyisi trastutsumabi-derukstekaani-hoidosta toista enemmän.

Trastutsumabi-derukstekaaniin kustannusvaikuttavuusanalyysin lopputulokseen vaikuttaa kaikkein olennaisimmin potilaiden arvioitu elin aika trastutsumabi-derukstekaani-hoidolla suhteessa vertailuhoitoihin. OS- ja PFS-tietojen osalta epäkypsän aineiston ja MAIC:ssa pienentyneiden otoskokojen sekä suoran vertailun puuttumisen vuoksi Fimean arviointiryhmä pitää terveyshyötyjen mallinnusta hyvin epävarmana. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan mallinnettua elin aikahyötyä (2,3–2,7 vuotta) voidaan pitää erittäin optimistisena arviona ottaen huomioon ko. potilaspopulaation aikaisemmin saamat hoidot ja aikaisemmillä hoitolinjoilla yleensä saavutetut hyödyt. Näistä syistä kustannusvaikuttavuusanalyysin tulosta voidaan pitää parhaimmillaankin ainoastaan suuntaa-antavana.

Fimea ei tietojen puuttumisen vuoksi voi esittää sellaista perusanalyysiä, jota se kiistatta pitäisi myyntiluvan haltijan edustajan esittämää perusanalyysiä (ICER 72 000–76 000 €/QALY) todennäköisempänä. Fimean vaihtoehtoiset skenaariot tuottavat kaksinkertaiset ICER-arvot (139 000–153 000 €/QALY vertailtavasta hoidosta riippuen) myyntiluvan haltijan edustajan perusanalyysin tuloksiin verrattuna. Fimean näkemyksen mukaan suuri epävarmuus hoidon vaikutuksista elossaoloaikaan tulisi ottaa huomioon trastutsumabi-derukstekaaniin taloudellista arvoa ja tähän suhteutettua kohtuullista hintaa arvioitaessa.

Fimean arvion mukaan trastutsumabi-derukstekaaniin potilaskohtaiset kustannukset ovat listahinnoin vertailuhoitoja suuremmat. Potilaskohtaisissa kustannuksissa ole huomioitu mahdollisia eroja hoitojaksojen pituuksissa.

Myyntiluvan haltijan edustajan arvion mukaan trastutsumabi-derukstekaani-hoitoon soveltuvia potilaita on vuosittain 74. Fimean arvion mukaan potilasmäärä on oikeaa suuruusluokkaa. Arvio ei kuitenkaan vaikuta riittävällä tavalla huomioivan myöhäisempien hoitolinjojen potilaita, joilla ei ole ollut aiemmin mahdollisuutta kyseiseen hoitoon.

Myyntiluvan haltijan edustajan esittämän budjettivaikutusanalyysin perusteella trastutsumabi-derukstekaaniin lisäkustannukset ovat vuosittain listahinnoin 6,9 miljoonaa euroa vuodessa.

Lähteet

1. Pitkaniemi J, Malila N, Tanskanen T, Degerlund H, Heikkinen S, Seppä K. Syöpä 2019. Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta. Suomen Syöpäyhdistyksen julkaisuja nro 96. Suomen Syöpäyhdistys, Helsinki 2021.
2. Suomen Syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus. 2021. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>
3. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5). /pmc/articles/PMC4580552/
4. Köninki K, Tanner M, Auvinen A, Isola J. HER-2 positive breast cancer: Decreasing proportion but stable incidence in Finnish population from 1982 to 2005. *Breast Cancer Res.* 2009;11(3):R37. <http://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr2322>
5. Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors. *J Korean Phys Soc.* 2014 [05/31/2021];3(1):1–8. <http://www.springerplus.com/content/3/1/535>
6. Bonotto M, Gerratana L, Poletto E, Driol P, Giangreco M, Russo S, et al. Measures of Outcome in Metastatic Breast Cancer: Insights From a Real-World Scenario. *Oncologist.* 2014;19(6):608–15.
7. Lobbezoo DJA, Van Kampen RJW, Voogd AC, Dercksen MW, Van Den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: The hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 [05/31/2021];141(3):507–14. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-013-2711-y>
8. Saura C, Oliveira M, Feng Y-H, Dai M-S, Chen ; Shang-Wen, Hurvitz SA, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. Vol. 38, *J Clin Oncol.* 2020. <https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15.1>
9. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):597–609. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1914609>
10. Tolaney SM, Wardley AM, Zambelli S, Hilton JF, Troso-Sandoval TA, Ricci F, et al. Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarchHER): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):763–75.
11. Suomen Rintasyöpäryhmä RY. Valtakunnallinen Diagnostiikka- ja Hoitosuositus, päivitetty 12/2019. 2019. https://rintasyoparyhma.yhdistysavain.fi/@Bin/185713/SRSR_Suositus_2019 Joulukuu.pdf
12. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623–49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32979513>

13. Euroopan komissio. Komission täytäntöönpanopäätös, annettu 18.1.2021, ehdollisen myyntiluvan myöntämisestä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti ihmisille tarkoitettulle lääkkeelle "Enhertu - trastuzumabiderukstekaani." 2021. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210118150509/dec_150509_fi.pdf
14. Valmisteyhteenveto: Enhertu, INN-trastuzumab deruxtecan. EMEA/H/C/005124/0000. 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_fi.pdf
15. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Enhertu: EPAR - Public assessment report. First published: 08/02/2021 EMA/2446/2021. 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enhertu-epar-public-assessment-report_en.pdf
16. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610–21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31825192>
17. Modi S, Saura C, Yamashita T, Hee Park Y, Kim S-B, Tamura K, et al. Updated Results From DESTINY-Breast01, a Phase 2 Trial of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. Poster PD3-06 San Antonio Breast Cancer Symp - December 8-11. 2020;
18. Modi S, Andre F, Krop I, Saura C, Yamashita T, Kim S-B, et al. Trastuzumab deruxtecan for HER2-positive metastatic breast cancer: DESTINY-Breast01 subgroup analysis. Poster 1036 ASCO20 Virtual Sci Program; May 29-31. 2020; <https://meetinglibrary.asco.org/record/185173/poster>
19. Rugo HS. GS1-02. Phase 3 SOPHIA study of margetuximab + chemotherapy vs trastuzumab + chemotherapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer after prior anti-HER2 therapies: second interim overall survival analysis. San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), December 10–14, 2019, San Antonio, TX, USA. <https://ldi.mediasite.com/mediasite/play/3aa98e3d-9ffc-42dc-9d13-520226d36707>
20. Bian L, Wang T, Zhang S-H, Zhang H-Q, Guo Y-F, Du G, et al. Ki-67 index as a prognostic factor of subsequent lapatinib-based therapy in HER2-positive metastatic breast cancer with resistance to trastuzumab. 2014; <https://doi.org/10.4161/cbt.27624>
21. Cetin B, Benekli M, Turker I, Koral L, Ulas A, Dane F, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer: A multicentre study of Anatolian society of medical oncology (ASMO). *J Chemother*. 2014;26(5):300–5. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/1973947813Y.0000000147>
22. Kroep JR, Linn SC, Boven E, Bloemendal HJ, Baas J, Mandjes IAM, et al. Lapatinib: Clinical benefit in patients with HER2-positive advanced breast cancer. *Neth J Med*. 2010;68(9).
23. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall Survival Benefit With Lapatinib in Combination With Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: Final Results From the EGF104900 Study. *Annu San Antonio Breast Cancer Symp*. 2012;30:2585–92. www.jco.org

24. Gavilá J, De La Haba J, Bermejo B, Rodríguez-Lescure, Antón A, Ciruelos E, et al. A retrospective, multicenter study of the efficacy of lapatinib plus trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients previously treated with trastuzumab, lapatinib, or both: the Trastyvere study. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(3):420–8. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02145-4>
25. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE. 2016. <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2018/08/Population-adjustment-TSD-FINAL-ref-rerun.pdf>
26. Phillippo DM, Dias S, Ades AE, Welton NJ. Assessing the performance of population adjustment methods for anchored indirect comparisons: A simulation study. *Stat Med*. 2020;39(30):4885–911. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/sim.8759>
27. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(6):683–90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16967055/>
28. Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Qual Life Res*. 2001;10(7):621–35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11822795/>
29. Sun S, Burström K, Irestig R, Burström B, Beijer U. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115–25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22327187/>
30. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, Lambert-Falls R, Havlin K, Overmoyer B, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol*. 2003 [05/10/2021];21(15):2889–95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12885806/>
31. Lyman GH, Dale DC, Tomita D, Whittaker S, Crawford J. A retrospective evaluation of chemotherapy dose intensity and supportive care for early-stage breast cancer in a curative setting. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(3):863–72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771731/>
32. HUS. Palveluhinnasto. 2020. https://www.hus.fi/sites/default/files/2020-09/HUS_Palveluhinnasto_2020%2C_tuote-ja_suoriteperusteiset_hinnat_28osat_1_ja_29.pdf
33. Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveysten- ja sosiaalihoitojen yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. 2014. https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL_RAPO3_2014_web.pdf
34. Härkönen U, Heiskanen J, Rahkonen A, Rannanheimo P. Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito munuaissarkinoman ensilinjan hoidossa. 2019. https://www.fimea.fi/documents/160140/1188389/KAI+6+2019+Nivolumabin+ja+ipilimumabin+yhdistelmähoito+munuaissarkinoma_fimea.pdf/8efd194a-599f-a17d-bc51-d8ceba7fa880?t=1560324213760
35. NICE. Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies. 2021. www.nice.org.uk/guidance/ta704

36. Valmisteyhteenveto: Perjeta, INN-pertuzumab. EMEA/H/C/002547/IB/0056. 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_fi.pdf
37. Valmisteyhteenveto: Herceptin, INN-trastuzumab. EMEA/H/C/000278/II/0168. 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_fi.pdf
38. Valmisteyhteenveto: Kadcyla, INN-trastuzumab emtansine. EMEA/H/C/002389/II/0045. 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information_fi.pdf
39. Pitkaniemi J, Malila N, Virtanen A, Degerlund H, Heikkinen S, Seppä K. Syöpä 2018. Tilastoraportti Suomen syöpötilanteesta. Suomen Syöpäyhdistyksen julkaisuja nro 93. Suomen Syöpäyhdistys. 2020. https://syoparekisteri.fi/assets/files/2020/05/Syopa2018_raportti.pdf
40. [REDACTED]
41. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017;389(10075):1195–205. <http://dx.doi.org/10.1016/>
42. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2021;JCO.20.01204. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33539215/>
43. Lindman H. Data from Department of Oncology 2017, Akademiska sjukhuset. 2021;
44. [REDACTED]
45. Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, Sääksjärvi K, Koskinen S. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa : FinTerveys 2017 -tutkimus. Raportti 4/2018. Helsinki; <https://www.julkari.fi/handle/10024/136223>
46. Mosteller R. Simplified Calculation of Body-Surface Area. *N Engl J Med*. 1987 [05/28/2021];317(17):1098–1098. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198710223171717>
47. AstraZeneca Oy / Daiichi Sankyo. Vastaus Fimean tietopyyntöön 12.2.2021.
48. Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, Iwata H, Krop IE, Redfern C, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):816–26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31047803>
49. Doi T, Shitara K, Naito Y, Shimomura A, Fujiwara Y, Yonemori K, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody–drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1512–22.

Liitteet

Liite 1. Muiden maiden HTA-arvioinnit ja suositukset.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 23.6.2021
Englanti ja Wales (NICE)	<p>Trastutsumabi-derukstekaania suositellaan hoitovaihtoehdoksi HER2-positiivisten leikkaukseen soveltumattomien tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastaville potilaille, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa. Hoidon edellytyksenä on MEA-sopimuksen (Managed Entry Agreement) noudattaminen, ja hoito rahoitetaan syöpärahaston (Cancer Drug Fund) kautta.</p> <p>Kliininen näyttö on rajallista. Trastutsumabi-derukstekaani voi olla kustannusvaikuttavaa, mikäli uusi tutkimusnäyttö osoittaa, että potilaat elävät pidempään, kun he saavat trastutsumabi-derukstekaania. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin mukaan ICER on 47 230 £/QALY kapesitabiiniin verrattuna. Skenaarioanalyysissä ICER nousi 72 142 £/QALY. NICE arvioi, että kustannusvaikuttavuus voi olla suurempi, kuin mitä yleensä hyväksytään, minkä takia trastutsumabi-derukstekaania ei suositella annettavan rutiinisti.</p>
Espanja (AEMPS)	Ei tietoa.
Irlanti (NCPE)	Ei tietoa.
Italia (AIFA)	Ei tietoa.
Kanada (CADTH)	Ei tietoa.
Norja (Nyemetoder)	Yksinkertainen arvio päätetty käynnistää (21.5.2021).
Ranska	Ei tietoa.
Ruotsi (TLV)	Päätetty, että NT-neuvosto antaa alueille suosituksen trastutsumabi-derukstekaanin käytöstä (4.2.2021). Suosituksen antaminen edellyttää terveystaloudellista arviointia.
Saksa (IQWiG)	Ei tietoa.
Skotlanti (SMC)	Arviointia varten pyydetään myyntiluvan haltijalta tietoja.
Tanska (Medicinerådet)	Tanskan lääkevirasto laatii arviointiraportin (21.6.2021).

Liite 2. DESTINY-Breast01-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (15).

Inclusion Criteria

Subjects had to satisfy all of the following criteria to be included in the study:

1. Men or women ≥ 20 years old in Japan and Korea, ≥ 18 years old in the US (for other countries, guidelines on the legal age to consent were to be followed).
2. Pathologically documented BC that:
 - Was unresectable or metastatic.
 - Had confirmed HER2-positive expression (estrogen receptor/progesterone receptor positive subjects could be enrolled if they were HER2 positive) according to American Society of Clinical Oncology - College of American Pathologists guidelines evaluated at a central laboratory.
3. Subjects had to have an adequate tumor sample available for confirmation of HER2 status by central laboratory (based on the most recent tumor tissue sample).
4. Subjects had to have BC that was resistant or refractory to TDM1, with documented clinical or radiographic progression of disease during or after treatment with TDM1.
 - For Part 2b, subjects had to have discontinued treatment with TDM1 for reasons other than resistance or refractory disease.
5. Presence of at least 1 measurable lesion per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST 1.1).
6. Left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq 50\%$.
7. Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) of 0 or 1.
8. Adequate bone marrow function, defined as:
 - Absolute neutrophil count $\geq 1.5 \times 10^9/L$ (granulocyte-colony stimulating factor [G-CSF] was not allowed within 1 week prior to screening assessment).
 - Platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ (platelet transfusion was not allowed within 1 week prior to screening assessment).
 - Hemoglobin level ≥ 9.0 g/dL (red blood cell [RBC] transfusion was not allowed within 1 week prior to screening assessment).
9. Adequate renal function, defined as:
 - Creatinine clearance ≥ 30 mL/min, as calculated using the Cockcroft-Gault equation, multiplied by 0.85 if female.
10. Adequate hepatic function, including mild to moderate hepatic impairment, defined as the following:
 - Normal hepatic function to mild hepatic dysfunction: total bilirubin (TBL) $\leq 1.5 \times$ upper limit of normal (ULN) or $< 3 \times$ ULN in the presence of documented Gilbert's syndrome or liver metastases at baseline, and aspartate transaminase (AST)/alanine transaminase (ALT) $\leq 5 \times$ ULN.
 - Moderate hepatic dysfunction: TBL $> 1.5 \times$ ULN and $\leq 3 \times$ ULN, and AST/ALT $\leq 5 \times$ ULN. After approximately 10 subjects with moderate hepatic dysfunction had been enrolled, subsequent subjects with moderate hepatic dysfunction were to be excluded.
11. Adequate blood clotting function, defined as:
 - International normalized ratio (INR) and activated partial thromboplastin time $\leq 1.5 \times$ ULN.
12. If less than 100 of the planned 150 subjects enrolled and dosed at the RP2D (20 from the Part 1 PK stage, 30 from the Part 1 Dose Finding stage, and 100 from Part 2a) had a history of pertuzumab treatment in the metastatic setting, enrollment could continue to achieve this number, and prior firstor second-line pertuzumab treatment in the advanced/metastatic BC setting was required for these additional subjects.

13. Subjects were to be able and willing to comply with protocol visits and procedures.
- Male and female subjects of reproductive/childbearing potential had to agree to use a highly effective form of contraception or avoid intercourse during and upon completion of the study and for at least 4.5 months after the last dose of study drug. For the purpose of this protocol, methods considered to be highly effective methods of contraception included:
 - Combined (estrogen- and progestogen-containing) hormonal contraception associated with inhibition of ovulation (oral, intravaginal, transdermal)
 - Progestogen-only hormonal contraception associated with inhibition of ovulation (oral, injectable, implantable)
 - Intrauterine device
 - Intrauterine hormone-releasing system
 - Bilateral tubal occlusion
 - Vasectomized partner
 - Complete sexual abstinence defined as refraining from heterosexual intercourse during and upon completion of the study and for at least 4.5 months after the last dose of study drug. Periodic abstinence (calendar, symptothermal, post-ovulation methods) was not an acceptable method of contraception.
 - Nonchildbearing potential was defined as premenopausal females with a documented tubal ligation or hysterectomy; postmenopausal was defined as 12 months of spontaneous amenorrhea (in questionable cases, a blood sample with simultaneous follicle-stimulating hormone >40 mIU/mL and estradiol <40 pg/mL [147 pmol/L] was confirmatory). Females on hormone replacement therapy (HRT) whose menopausal status was in doubt were required to use 1 of the contraception methods outlined for women of childbearing potential if they wished to continue their HRT during the study. Otherwise, they had to discontinue HRT to allow confirmation of postmenopausal status prior to study enrollment. For most forms of HRT, at least 2 to 4 weeks elapsed between the cessation of therapy and the blood draw; this interval depended on the type and dosage of HRT. Following confirmation of their postmenopausal status, they could resume the use of HRT during the study without using a contraceptive method.
14. Men who were fertile and sexually active had to be willing to use highly effective methods of contraception if their partners were of reproductive potential.
15. Male subjects could not freeze or donate sperm starting at screening and throughout the study period, and at least 4.5 months after the final study drug administration. Preservation of sperm was to be considered prior to enrollment in the study.
16. Female subjects could not donate, or retrieve for their own use, ova from the time of screening and throughout the study treatment period, and for at least 4.5 months after the final study drug administration.
17. Provided informed consent for study participation before performance of any studyspecific procedures or tests.

Exclusion Criteria

Subjects who met any of the following criteria were disqualified from entering the study:

1. Medical history of myocardial infarction within 6 months before randomization/registration; symptomatic congestive heart failure (New York Heart

Association Class II to IV); troponin levels consistent with myocardial infarction as defined according to the manufacturer; unstable angina; or serious cardiac arrhythmia requiring treatment within 28 days before randomization/registration.

2. Had a corrected QT interval (QTc) prolongation >470 milliseconds (females) or >450 milliseconds (males) based on average of the screening triplicate 12-lead electrocardiogram (ECG).
3. Had a history of noninfectious ILD/pneumonitis that required steroids; had current ILD/pneumonitis; or had suspected ILD/pneumonitis that could not be ruled out by imaging at screening.
4. Brain metastases that were untreated, symptomatic, or required therapy to control symptoms, as well as any history of radiation, surgery, or other therapy, including steroids or anticonvulsants, to control symptoms from brain metastases within 2 months (60 days) of randomization/registration. After approximately 30 subjects with inactive brain metastases had been enrolled at the RP2D (20% of the 150 planned to receive the RP2D), subsequent subjects with any current or past history of brain metastases were to be excluded.
5. Had clinically significant corneal disease in the opinion of the investigator.
6. History of severe hypersensitivity reactions to other mAbs.
7. Substance abuse or medical conditions such as clinically significant cardiac or pulmonary disease, or psychological conditions, that might, in the opinion of the investigator, interfere with the subject's participation in the clinical study or evaluation of the clinical study results.
8. Social, family, or geographical factors that would interfere with study participation or follow-up.
9. Uncontrolled infection requiring IV antibiotics, antivirals, or antifungals.
10. Known human immunodeficiency virus (HIV) infection or active hepatitis B surface antigen or hepatitis C infection. Subjects were to be tested for HIV prior to randomization if required by local regulations or IRB/IEC.
11. History of other malignancy(ies), except adequately treated nonmelanoma skin cancer, curatively treated in situ disease, or other solid tumors curatively treated, with no evidence of disease for ≥ 3 years.
12. Prior treatment with an ADC that consisted of an exatecan derivative that was a topoisomerase inhibitor.
13. Unresolved toxicities from previous anticancer therapy, defined as toxicities (other than alopecia) not yet resolved to Grade ≤ 1 or baseline. Subjects with chronic Grade 2 toxicities could have been eligible at the discretion of the investigator after consultation with the Sponsor Global Clinical Lead or designee (eg, Grade 2 chemotherapy-induced neuropathy).
14. Therapeutic radiation therapy or major surgery within 4 weeks before study drug treatment or palliative radiation therapy within 2 weeks before study drug treatment.
15. Systemic treatment with anticancer therapy, antibody-based therapy, retinoid therapy, or hormonal therapy within 3 weeks before study drug treatment; or treatment with nitrosoureas or mitomycin C within 6 weeks before study drug treatment; or treatment with small-molecule targeted agents within 2 weeks or 5 half-lives before study drug treatment, whichever was longer.
16. Current treatment with cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) strong inhibitors and organic anion transporting polypeptide (OATP)1B inhibitors (washout of ≥ 3 elimination half-lives was required).
17. Participation in a therapeutic clinical study within 3 weeks before study drug treatment (for smallmolecule targeted agents [eg, inhibitors], this nonparticipation period was 2

weeks or 5 half-lives, whichever was longer); or current participation in other investigational procedures.

18. Pregnant or breastfeeding or planning to become pregnant.
19. Subject was not to be a family member of study site personnel or of Sponsor personnel.
20. Had a history of severe hypersensitivity reactions to either the drug substances or inactive ingredients in the drug product.

Patients included had to have centrally confirmed HER2-positive expression according to the guidelines from the American Society of Clinical Oncology, which is standard for clinical trials and endorsed. It is acceptable that patients included in part 2b could have discontinued treatment with TDM1 for reasons other than resistance or refractory disease, since this is a moderately toxic treatment and discontinuations due to AEs is reflective of clinical practice.

Patients were excluded, if they had a history of non-infectious ILD/pneumonitis that required steroids; had current ILD/pneumonitis; or had suspected ILD/pneumonitis that could not be ruled out by imaging at screening. This is endorsed, since fatal cases of ILD/pneumonitis has been observed with trastuzumab deruxtecan. Moreover, this important information for prescribers have been included in the SmPC section 4.4, which is also endorsed.

Liite 3. Potilaiden ominaispiirteet DESTINY-Breast01-tutkimuksessa (15).

Demographic Characteristics	Part 1 (PK + Dose Finding Stages)		Part 1 + Part 2a	Part 1 + Parts 2a and 2b	Overall
	6.4 mg/kg N = 48	7.4 mg/kg N = 21	5.4 mg/kg N = 180	5.4 mg/kg N = 184	All Doses N = 253
Age at informed consent, ^a years					
Mean (Std Dev)	55.8 (12.98)	54.4 (10.47)	56.1 (11.75)	56.0 (11.72)	55.8 (11.83)
Median	57.0	54.0	55.5	55.0	56.0
Range	29-79	32-69	28-96	28-96	28-96
Age group, n (%)					
<65 years	33 (68.8)	16 (76.2)	136 (75.6)	140 (76.1)	189 (74.7)
≥65 years	15 (31.3)	5 (23.8)	44 (24.4)	44 (23.9)	64 (25.3)
<75 years	45 (93.8)	21 (100.0)	171 (95.0)	175 (95.1)	241 (95.3)
≥75 years	3 (6.3)	0	9 (5.0)	9 (4.9)	12 (4.7)
Sex, n (%)					
Female	48 (100.0)	21 (100.0)	180 (100.0)	184 (100.0)	253 (100.0)
Race, n (%)					
Asian	22 (45.8)	12 (57.1)	69 (38.3)	70 (38.0)	104 (41.1)
White	23 (47.9)	8 (38.1)	100 (55.6)	101 (54.9)	132 (52.2)
Black or African American	0	1 (4.8)	3 (1.7)	4 (2.2)	5 (2.0)
American Indian or Alaskan Native	1 (2.1)	0	0	1 (0.5)	2 (0.8)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	0	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.4)
Other	1 (2.1)	0	3 (1.7)	3 (1.6)	4 (1.6)
Missing	1 (2.1)	0	4 (2.2)	4 (2.2)	5 (2.0)

PK=pharmacokinetics; Std Dev=standard deviation.

^a Age in years was calculated using the informed consent date and the birth date.

Baseline Disease Characteristics	Part 1 (PK + Dose Finding Stages)		Part 1 + Part 2a	Part 1 + Parts 2a and 2b	Overall
	6.4 mg/kg N = 48	7.4 mg/kg N = 21	5.4 mg/kg N = 180	5.4 mg/kg N = 184	All Doses N = 253
ECOG performance status, n (%) ^a					
0	30 (62.5)	14 (66.7)	101 (56.1)	102 (55.4)	146 (57.7)
1	18 (37.5)	7 (33.3)	78 (43.3)	81 (44.0)	106 (41.9)
2	0	0	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.4)
Weight, kg					
Mean (Std Dev)	59.75 (13.324)	54.58 (10.686)	62.49 (13.998)	62.47 (14.040)	61.30 (13.803)
Median	57.05	54.90	61.10	60.55	59.40
Range	37.9-90.7	38.5-77.8	35.6-121.0	35.6-121.0	35.6-121.0
Body mass index, kg/m ²					
n	48	21	177	181	250
Mean (Std Dev)	23.82 (5.028)	21.76 (3.957)	24.33 (4.951)	24.31 (4.961)	24.01 (4.932)
Median	22.95	20.20	23.20	23.20	23.05
Range	14.6-37.9	16.7-31.2	15.2-44.4	15.2-44.4	14.6-44.4
Estrogen receptor status, n (%)					
Positive	21 (43.8)	8 (38.1)	91 (50.6)	93 (50.5)	122 (48.2)
Negative	27 (56.3)	13 (61.9)	87 (48.3)	88 (47.8)	128 (50.6)
Not available, not done or unknown	0	0	2 (1.1)	3 (1.6)	3 (1.2)
Progesterone receptor status, n (%)					
Positive	13 (27.1)	4 (19.0)	50 (27.8)	51 (27.7)	68 (26.9)
Negative	35 (72.9)	17 (81.0)	123 (68.3)	125 (67.9)	177 (70.0)
Not available, not done or unknown	0	0	7 (3.9)	8 (4.3)	8 (3.2)
Hormone receptor status, n (%)					
Positive	22 (45.8)	8 (38.1)	94 (52.2)	97 (52.7)	127 (50.2)
Negative	26 (54.2)	13 (61.9)	83 (46.1)	83 (45.1)	122 (48.2)
Unknown	0	0	3 (1.7)	4 (2.2)	4 (1.6)

Baseline Disease Characteristics	Part 1 (PK + Dose Finding Stages)		Part 1 + Part 2a	Part 1 + Parts 2a and 2b	Overall
	6.4 mg/kg N = 48	7.4 mg/kg N = 21	5.4 mg/kg N = 180	5.4 mg/kg N = 184	All Doses N = 253
HER2 expression (IHC) by central laboratory, n (%)					
1+	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (0.8)
ISH positive	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (0.8)
2+	7 (14.6)	3 (14.3)	28 (15.6)	28 (15.2)	38 (15.0)
ISH positive	7 (14.6)	3 (14.3)	26 (14.4)	26 (14.1)	36 (14.2)
ISH equivocal	0	0	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.4)
ISH examined but not evaluable	0	0	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.4)
3+	41 (85.4)	18 (85.7)	150 (83.3)	154 (83.7)	213 (84.2)
Presence of metastases, n (%) ^b					
Yes	46 (95.8)	19 (90.5)	168 (93.3)	172 (93.5)	237 (93.7)
Brain metastases	12 (25.0)	2 (9.5)	24 (13.3)	24 (13.0)	38 (15.0)
Bone metastases	19 (39.6)	4 (19.0)	51 (28.3)	53 (28.8)	76 (30.0)
Lung metastases	24 (50.0)	8 (38.1)	103 (57.2)	105 (57.1)	137 (54.2)
Liver metastases	13 (27.1)	5 (23.8)	55 (30.6)	56 (30.4)	74 (29.2)
Visceral disease ^c	44 (91.7)	17 (81.0)	165 (91.7)	169 (91.8)	230 (90.9)
Sum of diameters of target lesions, cm					
n	44	21	167	170	235
Mean (Std Dev)	7.10 (4.097)	6.37 (5.627)	6.68 (4.530)	6.67 (4.524)	6.72 (4.540)
Median	6.15	4.50	5.40	5.40	5.40
Range	1.5-17.4	1.1-23.8	1.2-24.5	1.2-24.5	1.1-24.5
Renal function at baseline, ^d n (%)					
Normal	23 (47.9)	9 (42.9)	90 (50.0)	90 (48.9)	122 (48.2)
Mild impairment	15 (31.3)	11 (52.4)	66 (36.7)	69 (37.5)	95 (37.5)
Moderate impairment	9 (18.8)	1 (4.8)	24 (13.3)	25 (13.6)	35 (13.8)
Missing	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.4)
Hepatic function at baseline, ^e n (%)					
Normal	25 (52.1)	14 (66.7)	102 (56.7)	105 (57.1)	144 (56.9)
Mild impairment	22 (45.8)	7 (33.3)	75 (41.7)	76 (41.3)	105 (41.5)
Moderate impairment	0	0	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.4)
Missing	1 (2.1)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.2)

Baseline Disease Characteristics	Part 1 (PK + Dose Finding Stages)		Part 1 + Part 2a	Part 1 + Parts 2a and 2b	Overall
	6.4 mg/kg N = 48	7.4 mg/kg N = 21	5.4 mg/kg N = 180	5.4 mg/kg N = 184	All Doses N = 253
Time from initial diagnosis to study treatment, months					
n	48	21	180	184	253
Mean (Std Dev)	93.87 (61.864)	80.21 (82.046)	88.89 (66.479)	88.70 (65.900)	88.97 (66.429)
Median	75.68	49.87	74.17	74.17	73.79
Range	17.2-279.3	10.3-288.5	1.6-431.4	1.6-431.4	1.6-431.4

^a ECOG performance status based on last value prior to first infusion; ^b Lung, liver and bone metastases were derived from baseline target of non-target lesions; brain metastases were form the eCRF collection; ^c visceral disease included target or non-target lesions except ones in skin, breast, lymph nodes, and bone; ^d renal function based on laboratory results; ^e hepatic function based on laboratory results.

Prior Cancer Therapy	Part 1 (PK + Dose Finding Stages)		Part 1 + Part 2a	Part 1 + Parts 2a and 2b	Overall
	6.4 mg/kg N = 48	7.4 mg/kg N = 21	5.4 mg/kg N = 180	5.4 mg/kg N = 184	All Doses N = 253
Lines of prior systemic therapy not including hormone therapy, n (%)					
<3	1 (2.1)	4 (19.0)	17 (9.4)	17 (9.2)	22 (8.7)
≥3	47 (97.9)	17 (81.0)	163 (90.6)	167 (90.8)	231 (91.3)
Prior pertuzumab, n (%)					
Yes	34 (70.8)	20 (95.2)	118 (65.6)	121 (65.8)	175 (69.2)
No	14 (29.2)	1 (4.8)	62 (34.4)	63 (34.2)	78 (30.8)
Prior pertuzumab in first or second line in advanced/metastatic BC, n (%)					
Yes	15 (31.3)	9 (42.9)	50 (27.8)	51 (27.7)	75 (29.6)
No	33 (68.8)	12 (57.1)	130 (72.2)	133 (72.3)	178 (70.4)
Prior cancer systemic therapy, n (%)					
Yes	48 (100.0)	21 (100.0)	180 (100.0)	184 (100.0)	253 (100.0)
Trastuzumab	48 (100.0)	21 (100.0)	180 (100.0)	184 (100.0)	253 (100.0)
T-DM1	48 (100.0)	21 (100.0)	180 (100.0)	184 (100.0)	253 (100.0)
Pertuzumab	34 (70.8)	20 (95.2)	118 (65.6)	121 (65.8)	175 (69.2)
Other anti-HER2	26 (54.2)	3 (14.3)	97 (53.9)	100 (54.3)	129 (51.0)
Hormone therapy	22 (45.8)	7 (33.3)	87 (48.3)	90 (48.9)	119 (47.0)
Other systemic therapy	48 (100.0)	21 (100.0)	179 (99.4)	183 (99.5)	252 (99.6)
Best response to T-DM1 therapy,* n (%)					
CR/PR	15 (31.3)	2 (9.5)	39 (21.7)	40 (21.7)	57 (22.5)
SD	9 (18.8)	5 (23.8)	38 (21.1)	39 (21.2)	53 (20.9)
Not evaluable	3 (6.3)	2 (9.5)	38 (21.1)	39 (21.2)	44 (17.4)
PD	21 (43.8)	12 (57.1)	65 (36.1)	66 (35.9)	99 (39.1)
Number of regimens of prior cancer systemic therapy including hormone therapy, n (%)					
1	0	0	0	0	0
2	0	3 (14.3)	15 (8.3)	15 (8.2)	18 (7.1)
3	8 (16.7)	1 (4.8)	16 (8.9)	16 (8.7)	25 (9.9)
4	6 (12.5)	4 (19.0)	21 (11.7)	22 (12.0)	32 (12.6)
5	6 (12.5)	4 (19.0)	16 (8.9)	16 (8.7)	26 (10.3)
>5	28 (58.3)	9 (42.9)	112 (62.2)	115 (62.5)	152 (60.1)
Mean (Std Dev)	6.8 (3.23)	6.5 (4.24)	6.6 (3.49)	6.6 (3.46)	6.7 (3.48)
Median	6.0	5.0	6.0	6.0	6.0
Range	3-16	2-19	2-27	2-27	2-27

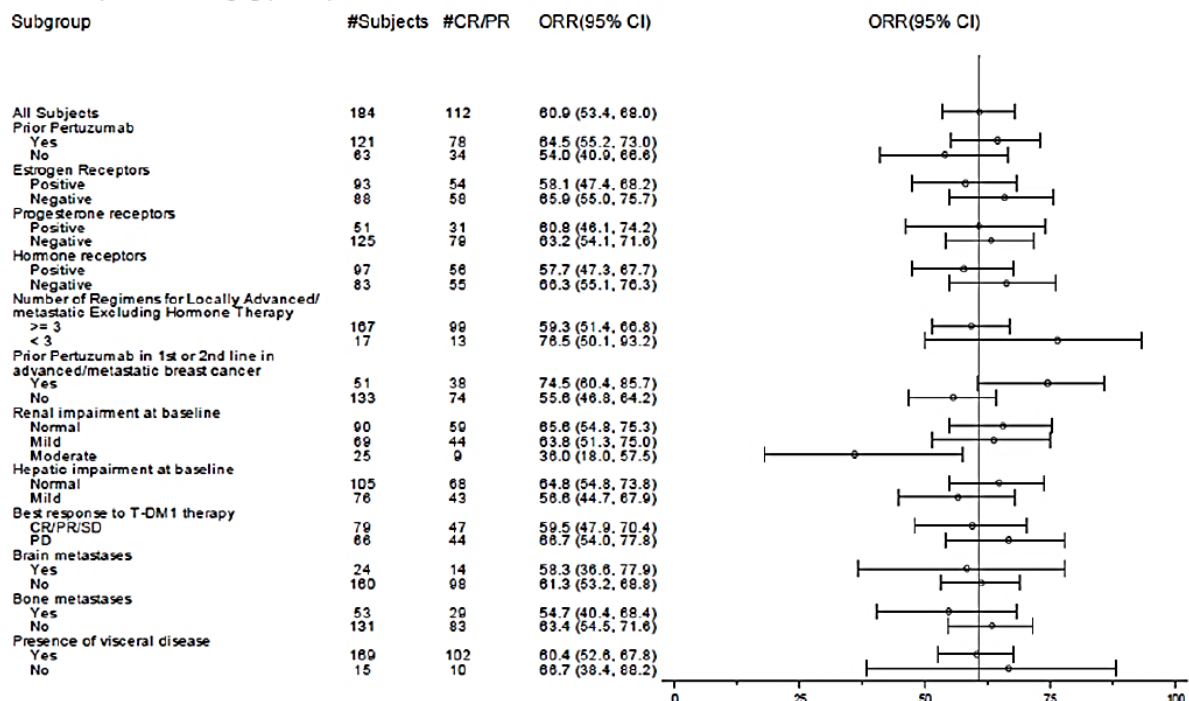
Prior Cancer Therapy	Part 1 (PK + Dose Finding Stages)		Part 1 + Part 2a	Part 1 + Parts 2a and 2b	Overall
	6.4 mg/kg N = 48	7.4 mg/kg N = 21	5.4 mg/kg N = 180	5.4 mg/kg N = 184	All Doses N = 253
Number of regimens of prior cancer systemic therapy excluding hormone therapy, n (%)					
2	1 (2.1)	4 (19.0)	17 (9.4)	17 (9.2)	22 (8.7)
3	8 (16.7)	1 (4.8)	17 (9.4)	17 (9.2)	26 (10.3)
4	6 (12.5)	3 (14.3)	27 (15.0)	28 (15.2)	37 (14.6)
5	8 (16.7)	4 (19.0)	23 (12.8)	23 (12.5)	35 (13.8)
>5	25 (52.1)	9 (42.9)	96 (53.3)	99 (53.8)	133 (52.6)
Mean (Std Dev)	6.1 (2.65)	6.0 (3.96)	6.1 (3.16)	6.1 (3.14)	6.1 (3.11)
Median	6.0	5.0	6.0	6.0	6.0
Range	2-13	2-19	2-24	2-24	2-24

BC=breast cancer; CR=complete response; HER2=epidermal growth factor receptor 2; IHC=immunohistochemistry; ISH: in situ hybridization; PD=progressive disease; PK=pharmacokinetics; PR=partial response; SD=stable disease; Std Dev=standard deviation.

^a The eCRF entry did not specify whether the response to T-DM1 was confirmed or not.

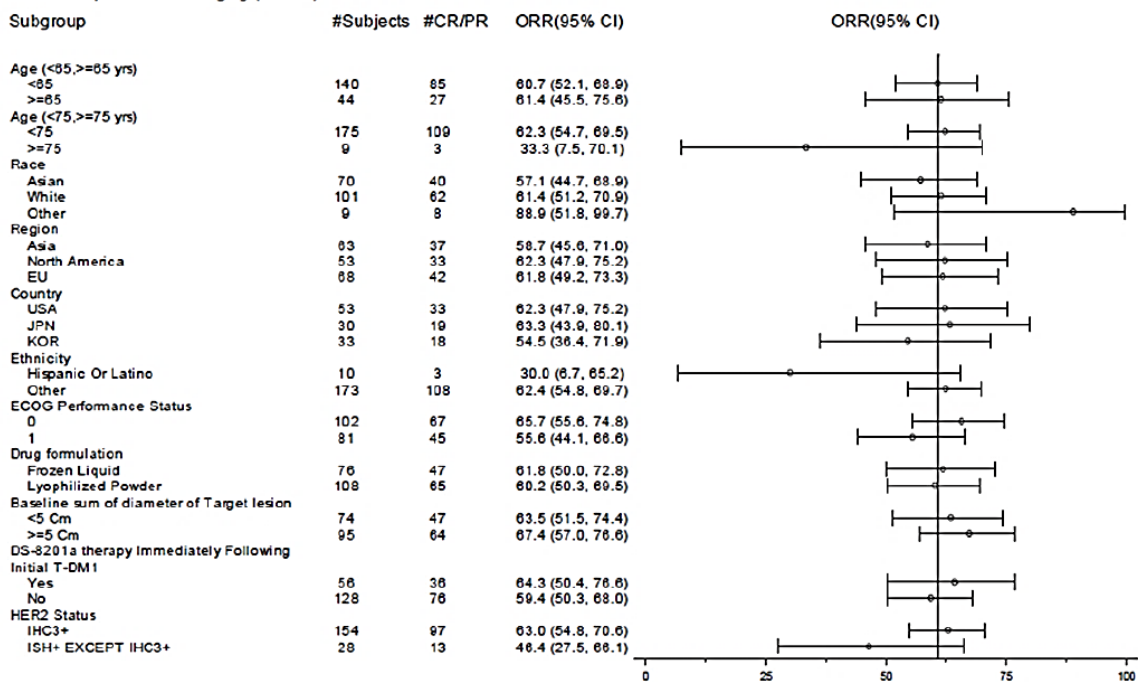
Liite 4. Alaryhmäanalyysien tulokset kokonaisvasteen osalta DESTINY-Breast01-tutkimuksesta (data cut-off 1.8.2019) ITT populaatiossa, sisältäen 15 potilasta, joilla ei ollut sopivaa mitattavissa olevaa kohdetuumoria tutkimuksen alussa (15).

Dose Group: Overall 5.4 mg/kg (N=184)



CI = confidence interval; CR = complete response; PR = partial response; ORR = objective response rate (% of subjects with best overall response of complete response and partial response with confirmation by independent central review, based on RECIST version 1.1); PD = progressive disease; SD = stable disease
The 2-sided 95% confidence intervals are based on the exact (Clopper-Pearson) distribution.
Update DCO = 01 Aug 2019

Dose Group: Overall 5.4 mg/kg (N=184)



CI = confidence interval; CR = complete response; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EU = Europe; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; ISH = in situ hybridization; JPN = Japan; KOR = South Korea; PR = partial response; ORR = objective response rate (% of subjects with best overall response of complete response and partial response with confirmation by independent central review, based on RECIST version 1.1); T-DM1 = trastuzumab emtansine; USA = United States of America;
The 2-sided 95% confidence intervals are based on the exact (Clopper-Pearson) distribution.
Update DCO = 01 Aug 2019

Liite 5. Epäsuoran vertailun kirjallisuushaussa tunnistettujen tutkimusten kuvailu (47).

Study	Summary of study design and patient population	Overlap with DESTINYBreast01 and represent current SoC in Finland?
Murthy et al. 2020 (9)	<ul style="list-style-type: none"> • Phase 2 randomized (2:1), parallel, double blind, controlled interventional study • HER2+ mBC previously treated with trastuzumab, pertuzumab, and trastuzumab emtansine • With or without brain metastases • 18 years or older, median age 54.0 / 54.0 • Population: 612 (410 / 202) • Enrolment period: 23 February 2016 – 3 May 2019 • Intervention: Tucatinib or placebo In combination with trastuzumab and capecitabine • Previous lines (total / for metastatic cancer): Tucatinib: 4 (2-14) / 3 (1-14) Placebo: 4 (2-17) / 3 (1-13) 	Yes, control arm expected to be reflective of current standard of care and the study significantly overlap with the DESTINYBreast01 study.
Rugo et al. 2019 (19)	<ul style="list-style-type: none"> • Phase 3, Randomized (1:1), parallel, open label, interventional study • Advanced HER2+ mBC who have received at least 2 prior line of HER2 directed therapy in the metastatic setting, or in case of having received (neo)adjuvant pertuzumab, at least 1 prior line of antiHER2 directed therapy in the metastatic setting and who have received at least one, and no more than three, lines of therapy overall in the metastatic setting • 18 years or older, median age 55 / 56 • Population: 536 (266 / 270) • Study active, not recruiting • Intervention: Margetuximab or trastuzumab In combination with chemotherapy (capecitabine or eribulin or gemcitabine or vinorelbine) • Previous lines (total / for metastatic cancer): Margetuximab + chemotherapy: ▪ ≤2: 66% ▪ >2: 34% Trastuzumab + chemotherapy: ▪ ≤2: 67% ▪ >2: 33% 	Yes, control arm expected to be reflective of current standard of care and the study significantly overlap with the DESTINYBreast01 study.
Saura et al. 2020 (8)	<ul style="list-style-type: none"> • Phase 3, randomised (1:1) active-controlled, open-label, parallel, interventional study • Patients with HER2+ mBC previously treated with 2 HER2- directed regimens • Adults 18 years and older (3 men in Lapatinib + chemotherapy - arm) • Median age: 55 / 54 • Population: 621 (307 / 314) 	Yes, the control arm in the study is expected to be reflective of current standard of care and the patient population significantly overlap with the DESTINYBreast01 study.

Study	Summary of study design and patient population	Overlap with DESTINYBreast01 and represent current SoC in Finland?
	<ul style="list-style-type: none"> • Enrolment period: 29 May 2013 to 21 July 2017 • Interventions: Neratinib or lapatinib In combination with capecitabine • Prior HER2-directed regimens Neratinib + capecitabine: 2 - 70%, ≥3 – 30% Lapatinib + capecitabine: 2 – 68.5%, ≥3 – 31.5% 	
Bian et al. 2014 (20)	<ul style="list-style-type: none"> • Chinese retrospective non-randomised open study • Patient histologically confirmed metastatic and invasive breast cancer; presence of a HER2-positive tumour has progressed after treatment with regimens that included an anthracycline, a taxane, and developed resistance to trastuzumab-based regimen • Female age 18-75 years • Median age: 49 years • Population: 56 • Enrolment period: July 20008 to July 2012 • Interventions: Lapatinib plus capecitabine • Prior HER2-directed regimens Trastuzumab: 100% chemotherapy: 66% • ≥3 lines of chemotherapy in metastatic setting; 48% 	No, the study significantly differs from the DESTINYBreast01 study as the study was retrospective and conducted before pertuzumab and TDM1 were used in first respectively second line. However, the study is relevant for sensitivity analysis of the indirect comparison as other parameters overlap sufficiently.
Cetin et al. 2014 (21)	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospective one-armed study conducted in Turkey • Patients with HER2-positive mBC progressing after trastuzumab and chemotherapy including an anthracycline and/or taxane • Adults • Median age: 48 • Population: 203 • Enrolment period: September 2007 to May 2011 • Interventions: Lapatinib plus capecitabine 	No, the study significantly differs from the DESTINYBreast01 study as the study was retrospective and conducted before pertuzumab and TDM1 were used in first respectively second line. However, the study is relevant for sensitivity analysis of the indirect comparison as other parameters overlap sufficiently.
Kroep et al. 2010 (22)	<ul style="list-style-type: none"> • Study not specified: One-armed, preapproval drug access patients occurring in the general oncology practice in the Netherlands • Patients with HER2+ locally advanced or metastatic breast cancer that had progressed after treatment with regimens that included an anthracycline, a taxane, and trastuzumab • Adults 26-70 years • Median age: 50 years • Population: 83 • Enrolment period: January 2007 to July 2008 • Previous chemotherapy: 	No, the study significantly differs from the DESTINYBreast01 study as the study was conducted before pertuzumab and TDM1 were used in first respectively second line. However, the study is relevant for sensitivity analysis of the indirect comparison as other parameters overlap sufficiently.

Study	Summary of study design and patient population	Overlap with DESTINYBreast01 and represent current SoC in Finland?
	Median: 3 Range: 1-8	
Blackwell et al. 2012 (23)	<ul style="list-style-type: none"> • Phase 3, randomized, parallel, open-label, interventional study • HER2+ mBC whose disease has progressed on trastuzumab-containing regimens • Female 18 years or older • Median age 52 / 51 • Population: 296 (148 / 148) • Study completion date: October 2010: • Interventions: Lapatinib (1000 mg OD) + trastuzumab Lapatinib (1500 mg OD) • Previous lines of prior chemotherapy regimens: Lapatinib + trastuzumab: 4.5 (2-12) Lapatinib: 4 (1-12) • Previous lines of prior trastuzumab regimens: Lapatinib + trastuzumab: 3 (0-12) Lapatinib: 3 (0-13) 	The treatment arm expected to be reflective of current standard of care but the study significantly differs from the DESTINYBreast01 study as the study were conducted before pertuzumab and TDM1 was used in first respectively second line.
Gavilá et al. 2019 (24)	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospective, cohort, longitudinal observational study • HER2+ mBC patients previously treated with trastuzumab and/or lapatinib • Initiation of treatment between January 2005 and December 2012 • 18 years or older • Median age: 59.8 years • Population: 115 • Intervention: lapatinib + trastuzumab • mBC previous line: 4 (3-6) 	The study significantly differs from the DESTINY-Breast01 study as the study was conducted before pertuzumab and TDM1 were used in first respectively second line and only include Spanish patients. Further, the study is retrospective and therefore likely have other selection biases than a prospective study. However, the study is relevant for sensitivity analysis of the indirect comparison limited available data of lapatinib plus trastuzumab as 3L+ in mBC.

Liite 6. Yhteenveto MAIC-analyysissä käytetyistä potilaiden ominaispiirteistä (47).

	Trastutsumabi- derukstekaani	Trastutsumabi ja solunsalpaaja		Lapatinibi ja solunsalpaaja	Lapatinibi ja trastutsumabi
	DESTINY- Breast01 (15)	Rugo 2019 (19)	Murthy ym. 2020 (9)	Saura ym. 2020 (8)	Blackwell ym. 2012 (23)
län keskiarvo	56,0	56,0	54,0	54,0	52,0
Aiempien hoitolinjojen lukumäärän, keskiarvo	6,6	-	3,0	-	4,5
Aiempia hoitolinjoja \geq 3, %	90,8	33,0	-	31,5	-
ECOG = 0, %	55,4	60,0	47,5	52,2	54,0
HR+, %	52,7	63,0	61,9	59,2	49,0
Aivometastaaseja, %	13,0	NR	44,4	15,9	11,0
Sisäelimiin levinnyt tauti, %	91,8	NR	NR	86,0	71,0
Hoidettu aiemmin pertutsumabilla, %	65,8	NR	99,4	NR	NR

NR: Ei raportoitu, **HR+:** positiivinen hormonireseptoristatus

Liite 7. Kirjallisuushaku: meneillään olevat trastutsumabi-derukstekaanin tehoa ja turvallisuutta koskevat tutkimukset.

ClinicalTrials.gov-tietokannasta (28.4.2021) hakusanoilla "(trastuzumab deruxtecan") OR (DS-8201a) OR (DS-8201) OR T-DXd" löytyi yhteensä 41 tutkimusta.

Hakua täsmennettiin tunnistamaan meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia rintasyövän hoidossa, jolloin käytetyillä hakuehdoilla "(trastuzumab deruxtecan") OR (DS-8201a) OR (DS-8201) OR T-DXd | Breast Cancer | Phase 2, 3, 4" löytyi 18 tutkimusta, joista yksi oli DESTINY-Breast01, yksi oli keskeytetty ja kolme ei ollut vielä alkanut.

Tutkimuksen tunniste ja faasi	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulos-muuttuja	Tutkimus valmistuu ^a	Ensimmäisiä tuloksia odotetaan ^b
NCT03523585 (DESTINY-Breast02) faasi III	Leikkaukseen soveltumaton ja/tai etäpesäkkeinen HER2-positiivinen rintasyöpä, aiemmin hoidettu trastutsumabi-emtansiinilla	Trastutsumabi-derukstekaanin Trastutsumabi + kapesitabiini Lapatinibin + kapesitabiini	600	PFS	9/2024	loppuvuodesta 2021
NCT03529110 (DESTINY-Breast03) faasi III	Leikkaukseen soveltumaton ja/tai etäpesäkkeinen HER2-positiivinen rintasyöpä, aiemmin hoidettu trastutsumabilla ja taksaanilla	Trastutsumabi-derukstekaanin Trastutsumabi-emtansiini	500	PFS	4/2023	12/2021
NCT04622319 (DESTINY-Breast05) faasi III	Korkean riskin jäännös invasiivinen HER2-positiivinen rintasyöpä neoadjuvanttihoidon jälkeen	Trastutsumabi-derukstekaanin Trastutsumabi-emtansiini	1600	IDFS	9/2027	
NCT04539938 (HER2CLIMB-04) faasi II	Leikkaukseen soveltumaton ja/tai etäpesäkkeinen HER2-positiivinen rintasyöpä	Trastutsumabi-derukstekaanin + tukatinibi	70	ORR	10/2025	
NCT03734029 (DESTINY-Breast 04) faasi III	Leikkaukseen soveltumaton ja/tai etäpesäkkeinen matalan HER2 ilmentymän rintasyöpä, hoidettu aiemmin kemoterapialla	Trastutsumabi-derukstekaanin Tutkijan päätöksen mukaan: kapesitabiini eribuliini gemsitabiini paklitakseli nab-paklitakseli	557	PFS	1/2023	12/2021

Tutkimuksen tunnistus ja faasi	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tutkimus valmistuu ^a	Ensimmäisiä tuloksia odotetaan ^b
NCT04752059 (TUXEDO-1) faasi II	Vasta diagnosoitu tai vasta levinnyt aivometastaasi, HER2-positiivinen rintasyöpä	Trastutsumabiderukstekaani	15	RRoBM	7/2023	
NCT04494425 (DESTINY-Breast06) faasi III	Etäpesäkkeinen matalan HER2 ilmentymän rintasyöpä, edennyt endokriini hoidossa	Trastutsumabiderukstekaani Tutkijan päätöksen mukaan: kapesitabiini paklitakseli nab-paklitakseli	850	PFS	4/2025	6/2023
NCT04132960 (DAISY) faasi II	Rintasyöpä, kohortit jaoteltu HER2 ilmentymän mukaan	Trastutsumabiderukstekaani	186	BOR	3/2025	
NCT04538742 (DESTINY-Breast07) faasi I/II	Etäpesäkkeinen HER2-positiivinen rintasyöpä	Trastutsumabiderukstekaani Trastutsumabiderukstekaani yhdistettynä durvalumabiin, pertutsumabiin, paklitakseliin, tukatinibiin tai duvalumabin ja paklitakselin yhdistelmään	450	AEs, SAEs	4/2025	
NCT04553770 faasi II	Matalan HER2 ilmentymän hormoni reseptori positiivinen rintasyöpä	Trastutsumabiderukstekaani Trastutsumabiderukstekaani + anastrotsoli	88	pCR	9/2025	
NCT04420598 (DEBBRAH) faasi II	Edennyt tai etäpesäkkeinen HER2-positiivinen tai matalan HER2 ilmentymän rintasyöpä, hoitamaton aivo- tai leptomeningeaalinen metastaasi	Trastutsumabiderukstekaani	39	PFS	11/2021	
NCT03742102 (BEGONIA) faasi I/II	levinnyt kolmoisnegatiivinen rintasyöpä	Durvalumabi + trastutsumabiderukstekaani	200	AEs, ORR	2/2023	

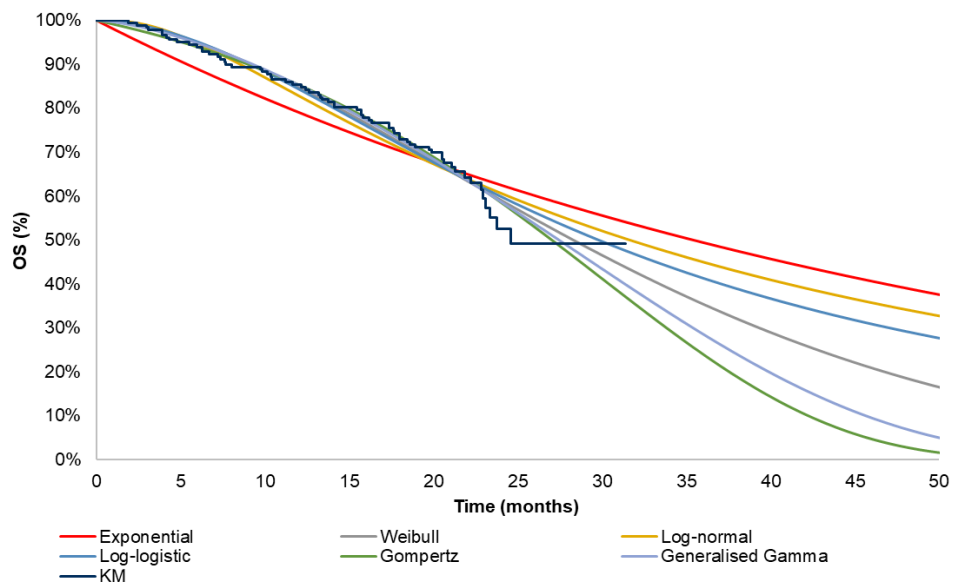
Tutkimuksen tunnistus ja faasi	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tutkimus valmistuu ^a	Ensimmäisiä tuloksia odotetaan ^b
		Durvalumabi + paklitakseli Durvalumabi + paklitakseli + capivasertib Durvalumabi + paklitakseli + oleclumab Durvalumabi + datopotamab deruxtecan				
NCT04639219 (DPT01) faasi II	Leikkaukseen soveltumaton ja/tai etäpesäkkeinen HER2-positiivinen kiinteä kasvain, histologiasta riippumatta, sisältäen rintasyövän	Trastutsumabi-derukstekaani	100	ORR	11/2022	

^a Estimated study completion date. Tutkijoiden arvio ajankohdasta, jolloin tutkimusaineisto on kerätty (viimeisen potilaan viimeinen käynnin ajankohta).

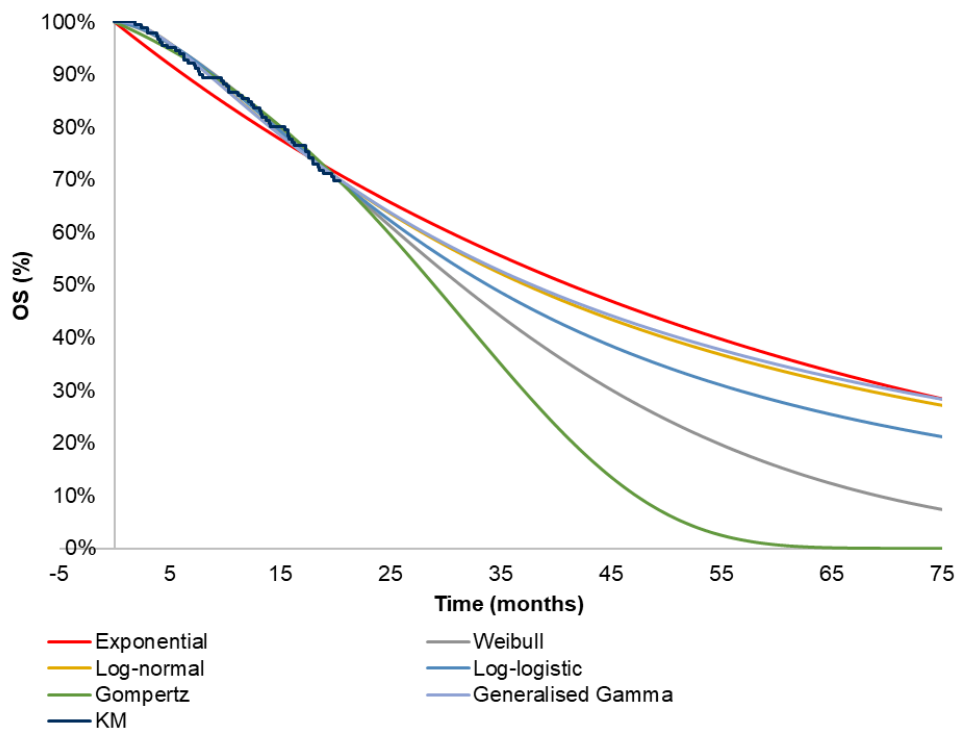
^b Myyntiluvan haltijan edustajan arvio ensimmäisestä tulosten julkaisuajankohdasta (47).

PFS: Eloissaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival); **IDFS:** Aika ennen taudin leviämistä (Invasive Disease-free Survival); **ORR:** Kokonaisvasteosuus (overall response rate); **RROBM:** Aivometastaasien vasteosuus (reponse rate of brain metastases); **BOR:** paras vaste (best objective response); **AEs:** Haittatapahtumat (adverse events); **SAEs:** vakavat haittatapahtumat (serious adverse events); **pCR:** patologinen täydellinen vaste (Pathologic complete response).

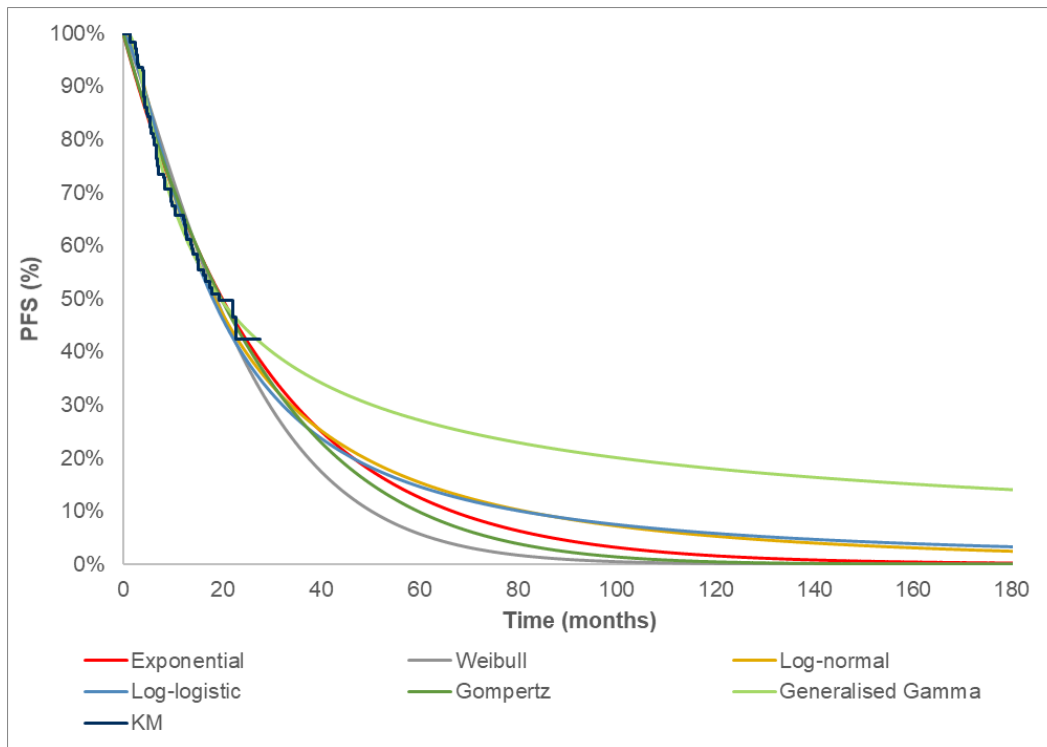
Liite 8. Kustannusvaikuttavuusanalyysin terveysvaikutusten ekstrapolointiin liittyvät tulokset.



Liitekuvio 8a. DESTINY-Breast01-tutkimuksen kypsään OS-aineistoon sovitetut tilastolliset jakaumat.



Liitekuvio 8b. DESTINY-Breast01-tutkimuksen katkaistuun OS-aineistoon sovitetut tilastollisen jakaumat. Perusanalyysiin valittiin log-logistinen jakauma.



Liitekuvio 8c. DESTINY-Breast01-tutkimuksesta saatujen trastutsumabi-derukstekaanin PFS-tulosten Kaplan-Meier-käyrään sovitetut tilastollisen jakaumat. Perusanalyysiin valittiin log-normaalijakauma.



Liitekuvio 8d. DESTINY-Breast01-tutkimuksesta saatujen trastutsumabi-derukstekaanin TTD-tulosten Kaplan-Meier-käyrään sovitetut tilastollisen jakaumat. Perusanalyysiin valittiin log-normaalijakauma.

Liite 9. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjä menetelmiä QALY-hyötyihin liittyen.

Kuvaus utiliteetti-arvojen estimoinnin taustalla olevasta regressioanalyysistä:

$$\text{QALY weight} = \frac{\text{Exp}(0.008871(\text{Intercept}) + \text{Age} \times 0.0239 + \text{Treatment response} \times 0.4063 + \text{disease progression} \times -1.1477)}{1 - \text{Exp}(0.008871(\text{Intercept}) + \text{Age} \times 0.0239 + \text{Treatment response} \times 0.4063 + \text{disease progression} \times -1.1477)}$$

For example, the T-DXd QALY weight would be:

$$\text{QALY weight TDXd} = \frac{\text{Exp}(0.008871+56 \times 0.0239+0.614 \times 0.4063)}{1 - \text{Exp}(0.008871+56 \times 0.0239+0.614 \times 0.4063)} = 0.832$$

Liitetaulukko 9. Haittatapahtumista aiheutuneet utiliteettien muutokset ja haittatapahtumien kesto.

Haittatapahtuma	Utiliteetin muutos	Haittatapahtuman kesto (vrk)
Neutrofiilien määrä vähentynyt	-28 %	26,1
Anemia	-0,12	8,5
Neutropenia	-28 %	9,5
Pahoinvointi	-0,103	75,1
Uupumus ^a	-0,115	33,4
Valkosolujen määrä vähentynyt	-28 %	32,3
Hengenahdistus (dyspnea)	-0,115	28
Kuumeinen neutropenia	-0,150	6,5
QT-ajan piteneminen	-33 %	17
Interstitiaalinen keuhkosairaus	-33 %	3
Ejektiofraktion heikkeneminen	-33 %	27
Pneumoniitti	-26 %	28
Oksentelu	-0,103	7
Ripuli	-0,103	2,8
Kämmenien ja jalkapohjien punoitus ja tuntohäiriöt	-0,116	28

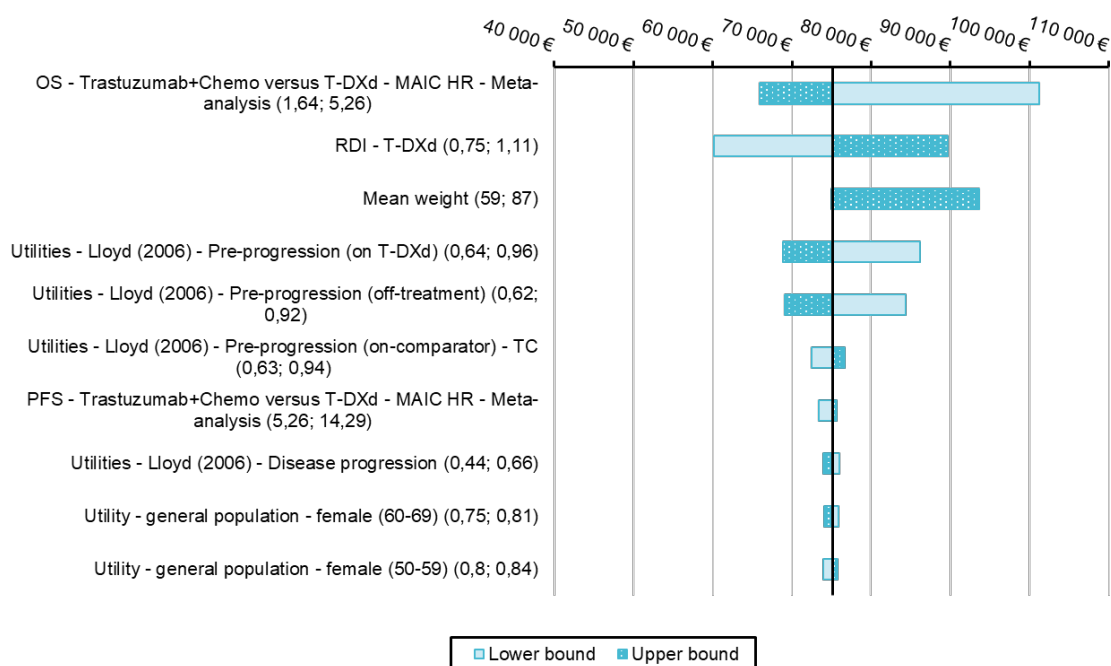
Liite 10. Kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksia.

Liitetaulukko 10. Yhteenveto kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin diskonttaamattomista tuloksista (diskonttokorko 0 %).

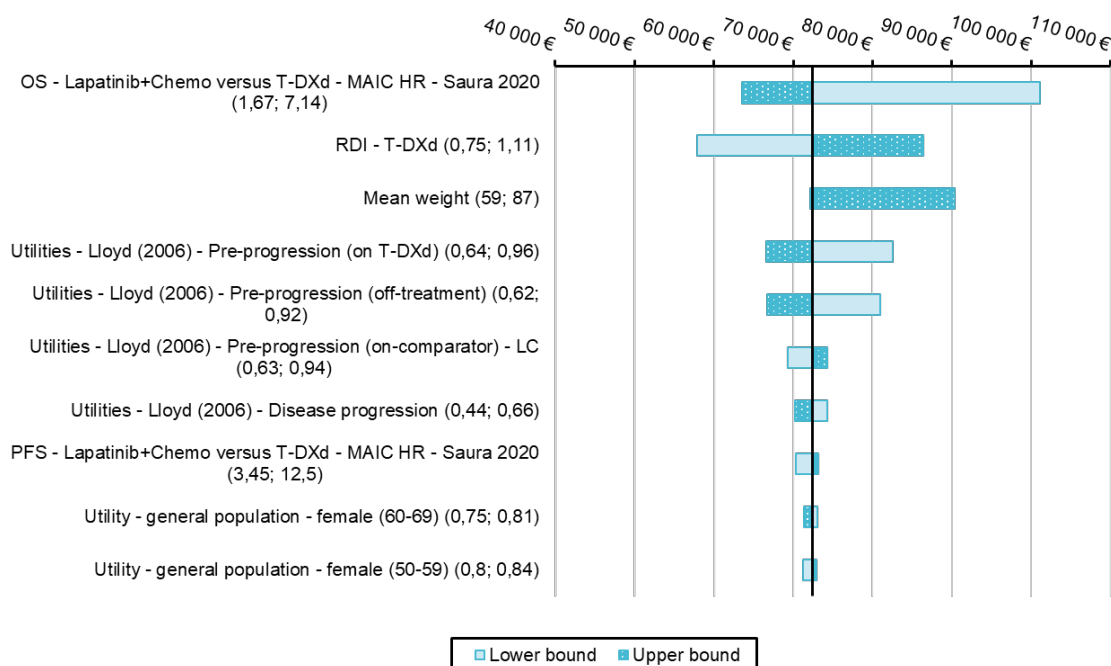
	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Trastutsumabi-derukstekaani	4,77	3,31	181 508	-	-	-	-
Trastutsumabi ja solunsalpaaja	1,60	0,97	25 823	3,173	2,342	155 685	66 484
Lapatinibi ja solunsalpaaja	1,41	0,89	26 168	3,363	2,417	155 340	64 270
Lapatinibi ja trastutsumabi	1,87	1,11	33 969	2,898	2,194	147 539	67 233

Liite 11. Determinististen herkkyyssanalyyysien tuloksia.

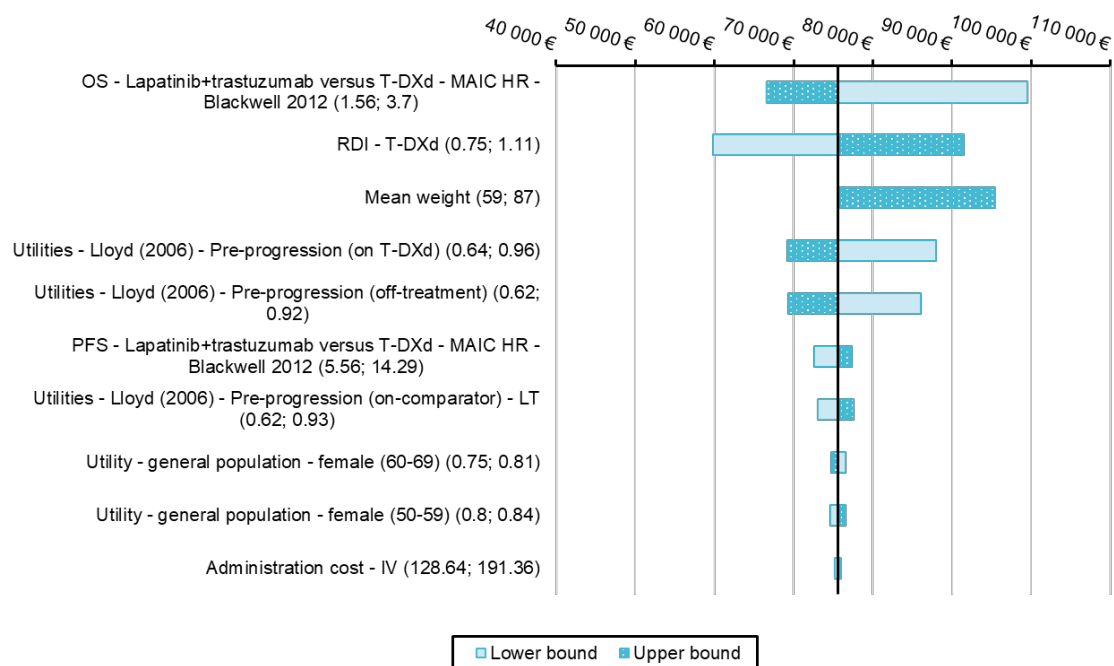
Trastutsumabi yhdessä solunsalpaajan kanssa:



Lapatinibi yhdessä solunsalpaajan kanssa:



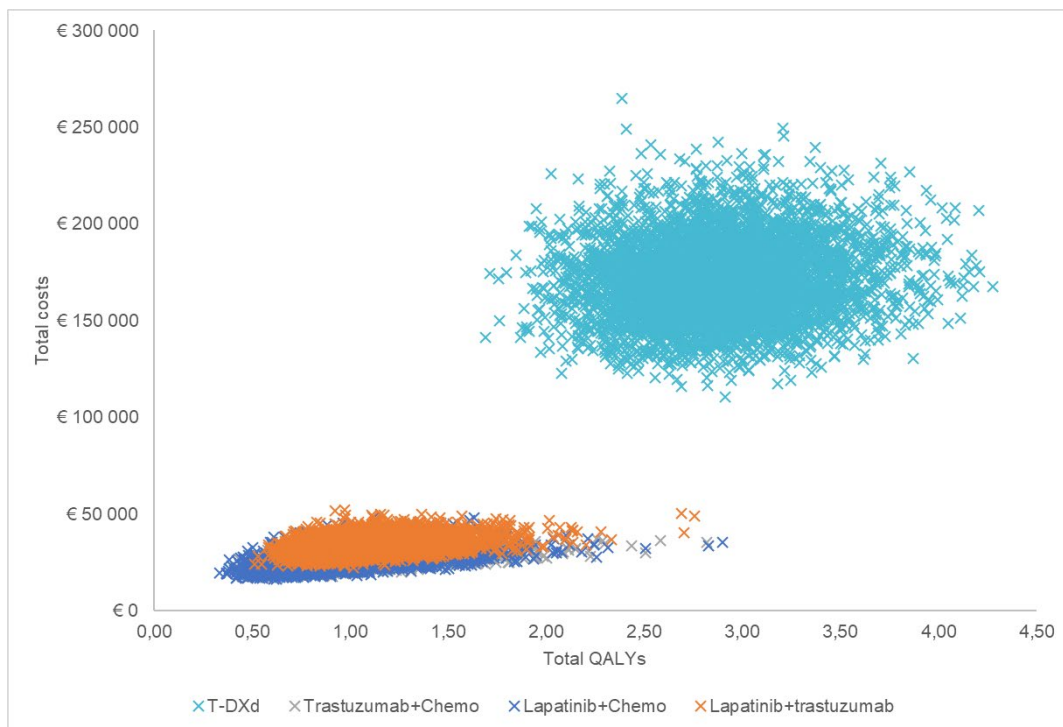
Lapatinibi yhdessä trastutsumabin kanssa:



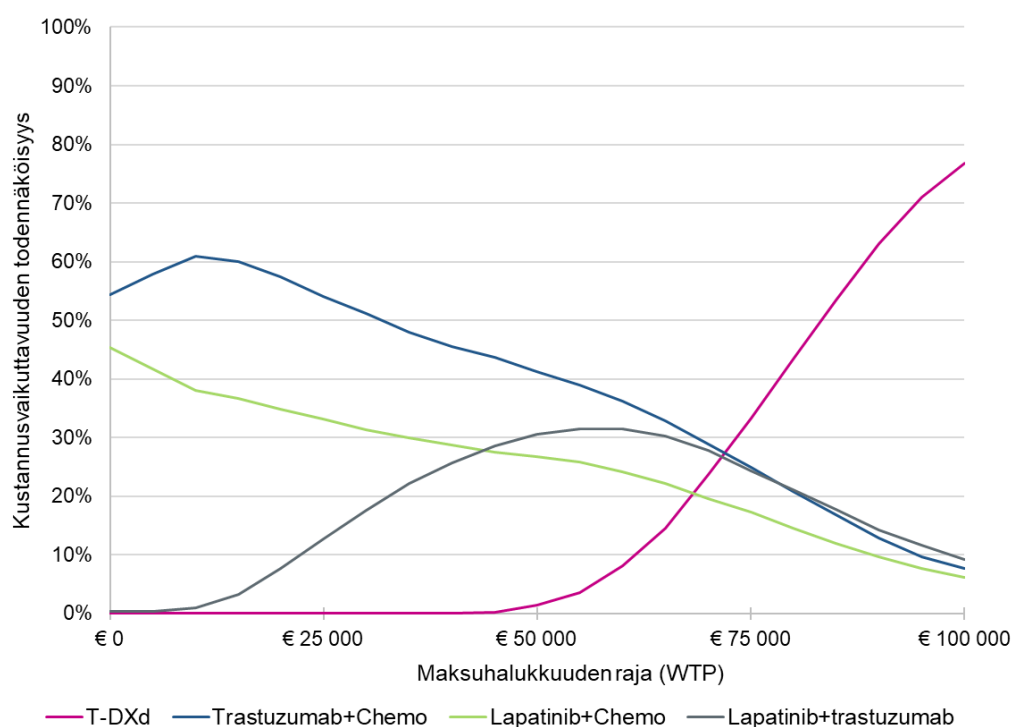
Liite 12. Myyntiluvan haltijan edustajan esittämien skenaarioanalyysien tuloksia.

Skenaario	Trastutsumabi ja solunsalpaaja	Lapatinibi ja solunsalpaaja (kapesitabiini)	Lapatinibi ja trastutsumabi
	ICER (muutos %)		
Perusanalyysi	75 108	72 389	76 227
Diskonttokorko 6 %	82 967 (+ 10 %)	79 784 (+ 10 %)	84 422 (+ 11 %)
Lognormaalijakauma OS, PFS, TTD ekstrapolaatioihin	67 632 (- 10 %)	64 970 (- 10 %)	68 962 (- 10 %)
Yleistetty gammajakauma OS, PFS, TTD ekstrapolaatioihin	56 087 (- 25 %)	54 146 (-25 %)	56 625 (- 26 %)
Myös epäkypsän OS-datan käyttö ekstrapolaatioissa	85 934 (+ 14 %)	83 143 (+ 15 %)	86 832 (+ 14 %)
Lääkehukkaa ei huomioitu ja keskimääräinen paino: 62,47 kg	63 385 (- 16 %)	61 014 (- 16 %)	63 574 (- 17 %)
Aiemmin esitettyjen TTD-mediaaninen käyttö vertailuhoidoilla	67 303 (- 10 %)	63 900 (- 12 %)	63 096 (- 17 %)

Liite 13. Probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset.



Liitekuvio 13a. Probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset kustannusvaikuttavuustasossa.



Liitekuvio 13b. Probabilistisen herkkyyssanalyysin tulos esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrällä. **WTP:** willingness to pay.



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Säkerhets- och utvecklingscentret
för läkemedelsområdet
Finnish Medicines Agency

ISBN 978-952-7299-24-1